PARIJS

FACULTE DE MEDECINE XAVIER-BICHAT

Année 1973

N° 84

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

BUZIN Raymond

Né le : 3 Août 1947
à St. GERMAIN EN LAYE YVELINES

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

UNE ENTITE PATHOLOGIQUE PULMONAIRE, APPARTENANT A LA PRATIQUE PNEUMOLOGIQUE COURANTE : : L'HISTIOCYTOSE X

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

PRESIDENT : M. **J.CHRETIEN** , PROFESSEUR

FACULTE DE MEDECINE XAVIER-BICHAT

Année 1973

N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

BUZIN Raymond

Né le : 3 Août 1947
à St. GERMAIN EN LAYE YVELINES

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

UNE ENTITE PATHOLOGIQUE PULMONAIRE, APPARTENANT A LA PRATIQUE PNEUMOLOGIQUE COURANTE : : **L'HISTIOCYTOSE X**

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

PRESIDENT : M. **J.CHRETIEN** , PROFESSEUR

UNIV. LEIDEN BIBL.

A ma femme

A ma fille

A ma mère

Avec toute mon affection

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548021_0031

A tous mes proches

A deux amis

Alain DION

Michel LANTENANT

au nom de tous les autres

A Monsieur le Docteur Jacques CHRETIEN
Professeur de Pneumo-Phtisiologie à la
Faculté de CRETEIL
Medecin des Hopitaux
Médecin de l'Hôpital Inter-Communal de CRETEIL

qui nous fit le grand honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse.

Nous lui témoignons ici notre
profonde reconnaissance pour
sa grande bienveillance, et la
richesse médicale et humaine de
son enseignement.

Au Docteur R. VILAIN
Chirurgien des Hopitaux
Chirurgien de l'Hôpital Boucicaut

Au Docteur F. HANON
Gynécologue-Accoucheur des Hopitaux
Professeur au Collège de Medecine des Hopitaux

Au Docteur J. GUILLEMIN
Medecin de la Maison de Nanterre

Au Docteur M. AUDRY
Médecin de la Maison de Nanterre

qui guidèrent nos gestes
et nos pensées au lit du
malade.

Au Docteur P. DUPRES

Médecin directeur de la clinique médicale
M.G.E.N de Maisons-Laffitte

qui nous permit d'effectuer notre stage interné dans les meilleures conditions.

Au Docteur M. YGER

qui nous fournit les éléments de cette thèse. Il sut nous montrer que le médecin est un homme et qu'à travers son art il s'adresse à d'autres hommes.

Au Docteur J. DELAROUSSE

dont la collaboration nous apporta de fructueux enseignements. Il fut un guide et reste un ami.

INTRODUCTION

- Particularités de l'observation présentée.
- Présentation des chapitres.
- Historique.

I - OBSERVATION

II - RAPPEL

A) Anatomo-pathologie
B) Localisation pulmonaire
C) Localisations osseuses
D) Localisations cutanées et muqueuses
E) Lésions ophtalmologiques
F) Lésions O.R.L
G) Localisations nerveuses
H) Localisations endocriniennes
I) Atteinte des organes hémato-poïétiques
J) Manifestations générales
K) Autres localisations
L) Formes cliniques de la Maladie
- formes localisées
- formes diffuses
  . aigues
  . chroniques
- formes mono-viscérales
- granulome éosinophile pulmonaire

III - DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

A) Maladie connue
B) Découverte d'une lésion associée
C) Forme pulmonaire isolée
D) Biopsie pulmonaire chirurgicale
E) Diagnostic lésionnel

.../...

IV - CADRE NOSOLOGIQUE

A) Théorie séparatiste

B) Théorie uniciste

C) Système Phagocytaire Mononucléaire

D) Classification des maladies du M.P.S

V - DONNEES ACTUELLES

- Pathologie
- Histologie
- Etiologie

VI - ATTITUDE THERAPEUTIQUE

A) Traitement des lésions localisées

B) Traitement général

1) les drogues

2) attitude thérapeutique

VII - PRONOSTIC

A) Eléments du pronostic

B) lésions séquellaires

C) Les formes pulmonaires

D) Influence du traitement

VIII - ADDITIF

CONCLUSION

INTRODUCTION

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Nous avons eu l'occasion d'identifier dans la Clinique M.G.E.N de MAISONS-LAFFITTE une HISTIOCYTOSE X, à localisation pulmonaire isolée qui demeure une forme rare de la maladie, et nous n'en retrouvons que 15 cas dans la littérature française. La particularité de cette observation réside dans le traitement par le CHLORAMBUCIL institué sur les directives du Professeur CHRETIEN, dont nous n'avons pas trouvé d'autre publication dans cette forme. L'évolution favorable de ce cas nous a paru intéressante à rapporter ici.

A ce propos, nous avons tenté de situer le problème de l'HISTIOCYTOSE X, dans son cadre actuel. Il nous est apparu que cette maladie avait perdu son côté "livresque de maladie exceptionnelle, tout en demeurant une maladie rare ; la progression importante du nombre de localisations pulmonaires de l'adulte, observée en France durant ces dernières années confirme cette notion : 26 cas en 1967 (PERNOD /94/) contre 49 publiées ce jour. En fait, cette notion de fréquence apparente est certainement minimisée par 3 faits :

1) L'existence d'images pulmonaires totalement régressives (7,137)

2) La découverte relativement fréquente lors des examens radiologiques systématiques (30 à 35 % des cas /94,117/) ; et l'on sait que ces contrôles ne couvrent pas l'ensemble de la population.

.../...

3) Maladie désormais connue et bien étudiée, tous les cas découverts ne sont plus publiés de façon systématique.

Sans nous limiter à la forme pulmonaire, nous reprendrons une étude complète de toutes les manifestations de la maladie, gardant à l'esprit l'interêt d'un bilan lésionnel complet lors de toute HISTIOCYTOSE X.

L'HISTIOCYTOSE X, est une maladie du Système Phagocytaire Mononucléaire (M.P.S) (125) remplaçant désormais l'appellation Système Réticulo-Endothélial, dont les manifestations et l'évolution sont variables. Nous en évoquerons la situation nosologique et les données actuelles étiopathogéniques.

La thérapeutique de cette maladie reste en discussion et nous y apportons notre contribution avec une tentative de traitement par le CHLORAMBUCIL qui nous paraît encourageante.

Nous nous proposons tout d'abord de rappeler ici brièvement l'historique de l'HISTIOCYTOSE X, qui met d'ailleurs bien en évidence sa diversité.

-:-:-:-:-:-:-:-

HISTORIQUE

-:-:-:-:-

Initialement divisée en 3 entités distinctes : Maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, Maladie de LETTERER-SIWE, Granulome Eosinophile osseux, on devra attendre la description princeps de WALLGREN en 1940 (133), pour que la maladie trouve son unité. Le granulome éosinophile pulmonaire, de connaissance plus récente, sera envisagé séparément.

A - La première description de maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN remonte à 1893, ou HAND publie sous le titre "Polyuria and Tuberculosis" (59) l'observation d'un garçon de trois ans, tuberculeux avéré, et qui présente un diabète insipide, une exophtalmie, avec opacités cornéennes, une hépato-splénomégalie, des adénopathies, des lésions cutanées et osseuses (crâne, bassin), et dont l'issue est fatale après une phase de rémission de 3 mois.

En 1915, SCHULLER (107), présentant 2 observations en fait la première description radioclinique. C'est CHRISTIAN (31) en 1920 qui en effectue la synthèse et attribue la maladie à un dysfonctionnement hypophysaire ; l'injection d'extraits hypophysaires font céder la polyurodypsie, mais reste sans action sur les autres lésions.

En 1925, THOMPSON, KEEGAN et DUNN établissent la nature granulo-lipoïdique des lésions histologiques ; CAVIE

.../...

et MAGEE remarquent en 1934 la forte teneur en lipides (dont 50 % de cholestérol) des tissus atteints et THANNHAUSER et WAGENDANTZ classent la maladie comme une xanthomatose primitive, de type normo-cholestérolémique.

En 1940, WALLGREN (133) confirmant l'hypothèse de CEELEN en 1933, par une étude histologique attentive, repousse l'hypothèse d'une dyslipoïdose et établit les différents aspects pris par le granulome réunissant ainsi les maladies de LETTERER-SIWE et de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN sur le plan histologique.

B - La Maladie de LETTERER-SIWE débute avec LETTERER (71) en 1924 qui en publie la première observation sous le titre "Aleukamische Retikulose" et SIWE (108) en 1933 qui en précise les localisations osseuses, l'histologie et le caractère fatal.

En 1936, ABT et DENNENHOLTZ (1) la baptisent Maladie de LETTERER-SIWE (les publications américaines employant volontiers le terme de Maladie d'ABT-LETTERER-SIWE) évoquant un processus infectieux aigu, inconnu, à son origine.
Il revient à WALLGREN (133) en 1940 d'en établir la parenté avec la maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN.

C - En 1940, 2 équipes, OTANI et ERLICH (91) d'une part, LICHSTENSTEIN et JAFFE (74) d'autre part, décrivent simultanément le Granulome Eosinophile osseux. Ces derniers reprenant 4 observations publiées avant 1940, dont la première remonte à 1929 par FINZI. Dès 1941,

.../...

BASS établit sa bénignité, et les guérisons obtenues par curetage ou irradiation. La même année, FARBER affirme sa parenté avec la Maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, et évoque un cadre nosologique identique aux trois affections.

D - Depuis l'étude initiale de WALLGREN, de nombreuses publications relatent des formes de passage entre les trois affections.

En 1953, LICHTENSTEIN (72), après avoir rejeté diverses autres dénominations (dont Réticulo-endothéliosis, encore souvent utilisée aux Etats-Unis) propose le terme d'HISTIOCYTOSE "X", en attente d'une étiologie reconnue ; HISTIOCYTOSE, traduisant la prolifération histiocytaire, "X", la nature encore inconnue de l'agent responsable et les recherches en cours ; d'autre part, il établit la classification actuelle des formes cliniques :

- formes isolées
- formes diffuses
  - . aigues
  - . chroniques

Enfin, il émet l'hypothèse d'un agent responsable dont la pénétration se ferait par voie pulmonaire, qu'aucun argument n'a encore permis d'affirmer ou d'infirmer.

En 1965, BASSET et TURIAF (17) établissent l'existence de structures originales intra-cytoplasmiques strictes à partir d'un granulome éosinophile pulmonaire ; des granules identiques ont été décrits dès 1961 par

.../...

BIRBECK (19) dans les cellules de LANGERHANS de la peau.
D'autres publications font état par la suite de ces structures dans les différentes formes cliniques de la maladie et dans ses différentes localisations (16,101, 119). Leur rôle et leur origine n'ont pas encore été établis avec certitude, mais leur présence authentifie le cadre nosologique de la maladie.

E - Alors que des atteintes pulmonaires sont décrites depuis 1920, en nécropsie et, depuis 1928, en radiologie (par ROWLAND /102/) la découverte de localisation pulmonaire isolée remonte à 1944 par ENGELBROTH-HOLM (43) sur le plan clinique et à 1950, sur le plan anatomopathologique par ADAMS(2).

En 1951, FARINACCI(45) publie les deux premières formes isolées, établies à partir de biopsies pulmonaires chirurgicales.

En 1961 BARIETY publie les deux premières observations françaises (9,10).
Le nombre de granulome éosinophile pulmonaire isolé est évalué à 5 en 1958 par THOMPSON (116) à 42 en 1961, par BARIETY (9), et à 75 en 1966 par COURY (35). En 1967, PERNOD (94) étudie 26 cas de granulomes éosinophiles pulmonaires chez l'adulte publiés en France (dont 7 personnels) relevant 11 formes isolées.

Aujourd'hui, nous comptons 50 formes, dont 17 isolées strictes.

I - OBSERVATION

Monsieur LAG, 28 ans, Professeur de français, adressé à la clinique M.G.E.N. de Maisons-Laffitte le 2 Février 1972, par le Dispensaire d'Hygiène Scolaire, pour des images réticulo-micro-nodulaires bilatérales des régions sous-claviculaires.

On note parmi ses antécédents :

- aucune notion d'empoussiérage,
- pas de douleur thoracique brutale permettant d'évoquer un pneumothorax,
- B.C.G. pratiqué en 1964 ; la cuti est positive depuis,
- en 1968, déclaré inapte au service militaire pour une malformation congénitale bénigne associant petite aorte et grosse artère pulmonaire (Professeur KOURILSKY),
- en Février 1971, une radiographie pulmonaire ne montre pas d'image parenchymateuse anormale.

Lors de son hospitalisation le 9 Février 1972, l'état général est bon, on n'observe pas de signes fonctionnels notables,(pas de dyspnée) hormis une toux modérée chez un sujet tabagique (20 cigarettes par jour), sans expectoration, et quelques douleurs thoraciques passagères il y a plusieurs mois.

.../...

- La palpation, la percussion et l'auscultation pulmonaires sont normales - il n'y a pas d'hippocratisme digital - la cuti est positive (Monotest 6 mm).

- La radiographie thoracique montre une réticulation associée à des micro-nodules (1 à 2 mm) disséminés dans les deux champs pulmonaires prédominant dans les régions sous-claviculaires (surtout à gauche). Les tomographies retrouvent une grosse artère pulmonaire, sans adénopathie médiastinale.

- Par ailleurs, le reste de l'examen est normal : la température est normale ; le foie et la rate ne sont pas perçus ; il n'existe pas de lésions cutanées, ni d'exophtalmie ; les micro-adénopathies inguinales et latéro-cervicales droites et gauches sont connues du malade depuis l'enfance.

- <u>Biologie</u> : Hématies : 4 800 000, Leucocytes : 10 750 (éosino : 3 %, neutro : 74 %, lymphocytes 14 %, myélocytes : 9 %), Vitesse de Sédimentation 30/62.

- <u>Exploration fonctionnelle respiratoire</u> : syndrome restrictif modéré : C.V à 3,870 l, pour 5,490 l théorique soit 70,50 % - pas de syndrome obstructif : $\frac{VEMS}{CV}$: 75 % - élévation du rapport $\frac{VR}{CT}$: 31 % contre 25 % théorique - la mesure de la D.L.CO. est normale.

Il est alors décidé une bronchoscopie à but essentiellement bactériologique, l'origine tuberculeuse paraissant statistiquement la plus probable.

.../...

- Dr YGER : " Tous les orifices lobaires et segmentaires sont normaux, sans signe inflammatoire ni déformation notable ; quelques petits dépôts blanchâtres disséminés, non adhérents à la muqueuse".

- Les produits d'aspiration bronchique ne permettent pas de retrouver de B.K, tant à l'examen direct, qu'après culture sur milieu de Jensen. Leur étude histologique est négative, montrant "des amas fibrineux, au sein desquels se trouvent des éléments inflammatoires (polynuclaires, lymphocytes, et quelques histiocytes)".

  Au total, devant les arguments suivants :

- cuti positive,
- la fréquence de l'étiologie tuberculeuse dans la génèse d'images pulmonaires diffuses,
- l'absence totale d'autre lésion associée.

- L'action rapide du traitement spécifique sur des images réticulo-micro-nodulaires tuberculeuses apportant alors une preuve à postériori.

- Il est décidé d'entreprendre un traitement antituberculeux le 12 février 1972 :

  . Rimifon 3 comprimés
  . Myambutol 3 comprimés
  . Rimactan 2 comprimés

Après trois semaines de traitement, le 3 mars 1972, l'aspect radiologique et la biologie sont identiques : Hématies : 4 400 000 - leucocytes : 10 050 - VS : 24/55.

L'électrophorèse des protides révèle une légère élévation des alpha 2 globulines à 15,3 % (Protides totaux : 60,70 g - sérum albumine 52,5 % - alpha 1 globuline : 3,1 % alpha 2 globuline 15,3 % - bêta globuline 9,4 % - gamma globuline : 19,7 %).

.../...

L'étiologie tuberculeuse apparaît donc des plus douteuses et l'on s'oriente vers une maladie générale, évoquant principalement une Sarcoîdose.

Les biopsies de muqueuse bronchique pratiquées lors d'une nouvelle bronchoscopie montrent : "Un épithélium bronchique érodé, reposant sur un tissu conjonctif au sein duquel on note des nappes oedémateuses, hémorragiques et un infiltrat inflammatoire peu abondant et polymorphe, constitué par des polynucléaires, des lymphocytes et de nombreux histiocytes" ; aucun aspect ne permet d'évoquer une tuberculose, une Sarcoîdose ou une affection suspecte."Au total : remaniements inflammatoires aspécifiques de la muqueuse bronchique".

La Tuberculose paraît devoir être rejetée et on ne peut conclure quant à une Sarcoîdose devant une biopsie bronchique négative et l'absence de lésion cutanée ou osseuse évocatrice, le recours à la biopsie pulmonaire chirurgicale s'avère nécessaire.

Elle est pratiquée le 10 mars 1972, par le Docteur MERLIER au Centre Chirurgical Marie-Lannelongue :

- Thoracotomie axillaire gauche, dans le 4ème espace intercostal ; la plèvre est libre ; "toute la surface du parenchyme pulmonaire est truffée de nodules assez volumineux (jusqu'à 7 mm de diamètre) : l'ensemble du poumon est très fibreux ; la biopsie porte sur le segment dorsal du lobe supérieur ; la palpation n'a pas révélé d'adénopathie médiastinale".

- l'examen histologique permet de conclure à une HISTIOCYTOSE X : Dr BASSET : "La présence de plages granulo-mateuses irrégulières, constituées par des cellules de type histiocytaire

.../...

à noyau unique ou multiple de forme très tourmentée : le centre de ces granulomes est souvent occupé par une plage vide ou hémorragique, et leur périphérie, par une zone en voie de remaniement fibreux, très riche en éosinophiles, avec quelques formations lymphoïdes pseudo folliculaires. Cet aspect permet de poser le diagnostic d'HISTIOCYTOSE X pulmonaire".

- L'examen pratiqué en microscopie électronique permet de retrouver les structures caractéristiques de l'HISTIOCYTOSE X.

De retour à la clinique le 13 Mars 1972, le malade, qui a présenté des suites opératoires simples, poursuit une rééducation respiratoire post-opératoire. Le bilan radiographique complet du squelette relève une image douteuse d'aspect lacunaire au niveau de l'écaille temporale gauche, et une autre de l'extrémité supérieure du radius gauche qu'il convient de préciser.

Le 17 Avril 1972, le malade est hospitalisé dans le Service du Professeur CHRETIEN à l'hôpital Intercommunal de Créteil pour compléter les investigations.

- La radiographie pulmonaire montre alors un aspect en "Rayon de Miel", et réticulo nodulaire.
- Les images osseuses lacunaires au niveau du temporal et du radius gauches semblent devoir être éliminées.
- Le foie et la rate sont de volume normal.
- Les examens oto-rhino-laryngologiques, ophtalmologiques et dermatologiques ne montrent pas d'anomalies.
- La recherche d'un Diabète Insipide (épreuve de restriction hydrique) est négative. La selle turcique est normale.
- L'immuno-électrophorèse des protides montre un léger abaissement des Ig G et Ig A.

.../...

Le malade est revu à la consultation du Professeur CHRETIEN le 2 mai 1972, puis le 6 juin 1972, où les images pulmonaires restent identiques à celles d'avril 1972. Il est alors décidé d'entreprendre un traitement par le Chlorambucil (2 comprimés par jour) sous une surveillance hématologique régulière, bimensuelle comprenant : numération formule sanguine, numération des plaquettes, vitesse de sédimentation ; le malade étant revu tous les mois.

Le 19 septembre 1972, le traitement est bien supporté. Il apparaît un allègement des images pulmonaires, associé à un ralentissement de la V S (20/45), et une normalisation du chiffre de leucocytes (7 600 G B). La surveillance est dès lors limitée à un contrôle mensuel.

Le 19 décembre 1972, nette amélioration radiologique : persistance de fines images réticulo-nodulaires prédominant dans les régions sous claviculaires et régression des images en "Rayon de Miel". Sur le plan biologique : Hématies : 4 750 000 - Leucocytes : 8 100 - V S : 27/48. Devant la nette amélioration obtenue après 6 mois et demi de traitement par le Chlorambucil, et les risques d'une telle thérapeutique au long cours, on décide l'arrêt de toute prise médicamenteuse, en poursuivant cependant une surveillance trimestrielle.

C O N C L U S I O N

-:-:-:-:-:-:-

Au terme de cette observation, nous ferons plusieurs remarques :

1) La découverte de cette localisation pulmonaire isolée d'HISTIOCYTOSE X, chez un adulte jeune, en bon état général, sans aucun signe d'appel, lors d'un examen systématique obligatoire est une illustration des formes totalement ignorées, faisant sous estimer la fréquence réelle de la maladie.

2) La présence d'histiocytes est remarquable, tant dans le produit d'aspiration bronchique (et l'on sait que les histiocytes pathologiques peuvent s'observer dans la lumière alvéolaire /30/)que dans le tissu conjonctif sous-muqueux. Une étude attentive des lames s'avéra négative ; les histiocytes observés n'ont aucun caractère pathologique et leur présence est physiologique.

3) La régression des lésions pulmonaires et des signes biologiques apparue dès le 3ème mois de traitement par le CHLORAMBUCIL, alros que la maladie paraissait stable depuis 6 mois, tend à mettre en évidence l'activité de cette drogue, avec des réserves que nous verrons par ailleurs. Le traitement est arrêté au cours du 7ème mois, alors que les signes biologiques sont quasiment normalisés, et les images pulmonaires ont considérablement régressé.

II - RAPPEL

L'HISTIOCYTOSE X se manifeste par différentes lésions, variables et d'évolution capricieuse, réalisant diverses formes cliniques qui furent longtemps isolées comme des entités pathologiques distinctes :

- Maladie de Letterer-Siwe

- Maladie de Hand-Schuller-Christian

- Granulome Eosinophile Osseux.

L'unité de la maladie nous semble justifier le plan adopté ici, c'est-à-dire étudiant en premier lieu chacune des localisations observées, pour envisager ensuite les formes cliniques de l'HISTIOCYTOSE X.

A) <u>Anatomie pathologique</u> :

L'anatomie pathologique tient une place essentielle dans le cadre de l'HISTIOCYTOSE X ; en effet, elle est à l'origine de la reconnaissance de son unité et représente un élément capital du diagnostic. Les lésions élémentaires sont caractérisées par un granulome au sein duquel siègent les histiocytes pathologiques.

1) <u>L'histiocyte pathologique</u> représente l'élément le plus important du granulome histiocytaire (72,88, 133). Ce sont de grandes cellules aux limites imprécises, souvent reliées entre elles par des prolongements étoilés. Elles sont parfois confluentes, réalisant alors de volumineuses cellules plurinucléées (15, 87,89,94).

- Leur cytoplasme est abondant, peu chromophile, granuleux, contenant (15,89,93) :
  - de nombreuses vacuoles témoignant de leur activité phagocytaire ;
  - des vacuoles plus ou moins volumineuses contenant des graisses neutres.
  - des particules plus petites, de nature lipo-protéique ou phospho-calcique, bi-réfringentes.
  - des pigments brunâtres arrondis, en grappe.
  - des cristaux de Charcot-Leyden.

- Le noyau n'est jamais normal, il est irrégulier, tourmenté revêtant une forme en "u" en "w" (15,89). Il contient un réseau chromatinien fin et régulièrement "peigné", un nucléole unique bien visible. Les images de mitose sont peu fréquentes (89).

.../...

Les histiocytes pathologiques présentent en microscopie électronique des caractères qui achèvent de les caractériser :

a - leur membrane plasmique dessine de nombreuses digitations ou filipodes (15).

b - au sein du cytoplasme , BASSET et TURIAF (17, 16) ont identifié des structures originales, quasi spécifiques de l'HISTIOCYTOSE X. Elles se présentent comme des bâtonnets allongés, de largeur constante (410 - 420 Å) et de longueur variable (0,1 à 1 μ). Elles sont constituées d'un axe central (110 Å) présentant une striation périodique de 100 Å environ, suggérant une structure hélicoïdale, entouré d'une zone claire de 120 Å d'épaisseur, limitée en dehors par une paroi de 50 Å à 2 feuillets (15,17,30 93).

- Ces structures sont de forme variable, rectiligne, courbe, angulaire ; elles sont isolées ou groupées en amas, présentant parfois des ramifications avec un aspect en X ou en Y (13) Jamais intra-nucléaires ou extra-cellulaires. Elles siègent toujours dans le cytoplasme, près de la membrane cytoplasmique à laquelle elles peuvent s'aboucher. (13,14,15,93) Elles ont également des rapports étroits avec le réticulum endoplasmique avec lequel elles communiquent, réalisant alors des aspects en haltères, en raquettes (14,15,17), par contre, elles n'ont pas de rapports particuliers avec les lysosomes, l'appareil de Golgi (93).

.../...

- Leur représentation dans l'espace semble se présenter suivant un réseau de lamelles anastomosées (13,122).

- Elles sont permanentes et retrouvées dans certaines cellules d'explants où elles sont plus nombreuses, plus allongées, avec des images de ramifications plus fréquentes (14).

- Ces structures sont identiques aux "Granules de Langerhans" observés par BIRBECK (19) dans les cellules de Langerhans siégeant au niveau de la couche basale de l'épiderme des mammifères (119). La fonction de ces cellules reste à établir et BREATHNACH (20) tend à les rapprocher de cellules neuro-sensitives ou des mélanocytes.

c - Le noyau est très découpé et PERIE (93) y a récemment identifié des "corps nucléaires" constitués d'une "matrice finement fibrillaire, peu dense, au centre de laquelle apparaissent des structures filamantaires hélicoïdales de nature non précisée". Ces corps nucléaires sont déjà identifiés dans les noyaux d'autres tissus normaux ou pathologiques, sans que l'on puisse leur accorder une signification précise:

. tissus normaux à activité métabolique intense ou à division rapide.

. tissus pathologiques : Cancers broncho-pulmonaires, tumeurs cérébrales, mésidioblastome, tumeurs expérimentales (poche jugale de Hamster) mais aussi

.../...

des maladies virales (Herpes, leuco-encéphalite sclérosante, encéphalite nécrosante) ou inflammatoires (Sarcoïdose).

d - L'étude des caractères ultra-structuraux des histiocytes pathologiques a permis d'en décrire 4 types (BASSET et NEZELOF /15/).

- dans le plus fréquent, le cytoplasme est pauvre en organelles, seules les vésicules du réticulum endoplasmique sont nombreuses.

- dans un autre type, le réticulum rugueux est très développé, parfois en continuité avec des amas de profils tubulaires curvilignes de 200 Å de diamètre. Ribosomes et polysomes sont nombreux ; on observe parfois des vésicules hérissées ("coated vesicles"), des inclusions lipidiques, des lysosomes, des figures myéliniques; ces éléments cellulaires paraissent capables de synthèse protéique, d'activité pinocytaire et phagocytaire.

- dans un troisième type, l'hyaloplasme est clair presque vide ; on y voit les profils décrits, des vésicules lisses, parfois des gouttelettes et quelques vésicules de micropinocytose.

- dans le dernier type, les cellules sont très altérées, et les organelles normaux, le noyau et la membrane plasmique sont détruits ou difficilement reconnaissables ; les structures caractéristiques y demeurent cependant nombreuses.

.../...

2) Dans la constitution du granulome histiocytaire, les cellules pathologiques sont tantôt mêlées aux autres éléments (surtout polynucléaires éosinophiles, mais aussi mastocytes, plasmocytes, lymphocytes et histiocytes banals) tantôt groupées en plages entourées par une population polymorphe et souvent par une réaction scléreuse. Des territoires nécrotiques plus ou moins étendus sont souvent présents, disposés de façon variable.(15,87,89,133).

Tous ces aspects, au sein d'une même lésion, sont irrégulièrement juxtaposés, dans des territoires voisins, le granulome histiocytaire prend ainsi des allures très variables, ce qui fut longtemps un obstacle pour reconnaître l'unité de la maladie, à travers des formes cliniques et histologiques variées.

L'organisation générale du granulome est péri-vasculaire, comparable en cela à un processus inflammatoire (93,94).

WALLGREN en 1940 avait ébauché une classification des granulomes en 4 stades évolutifs (87,133) :

1) phase hyperplasique, sans surcharge lipidique, sans éosinophiles, caractérisée par la prolifération des cellules histiocytaires anormales,

2) phase granulomateuse avec apparition d'éosinophiles et de cellules géantes,

3) phase xanthomateuse, les histiocytes se transformant, par surcharge lipidique en cellules spumeuses ; raréfaction des éosinophiles

4) phase fibreuse, avec raréfaction des éléments cellulaires et majoration de la fibrose.

.../...

Ces deux dernières phases peuvent prêter à confusion, le contexte pathologique s'avérant alors nécessaire au diagnostic (30,87,94).

3) L'HISTIOCYTOSE X pulmonaire, est caractérisée par des lésions d'aspect nodulaire, de taille variable mais ne dépassant pas quelques millimètres, de forme arrondie ou irrégulière, aux limites définies (94,117). Elles sont associées le plus souvent à des formations bulleuses, de taille variable de quelques mm, plus rarement de plusieurs centimètres rencontrées surtout dans les formes compliquées de pneumothorax. Les cavités sont limitées par des lésions granulomateuses ou de la sclérose ; ailleurs, une simple fente marque l'ébauche d'excavation d'un nodule. Ces formations bulleuses paraissent résulter de plusieurs mécanismes (73,94) : par obstruction des bronchioles dont les parois peuvent être infiltrées par le granulome, par excavation du granulome, par destruction du tissu élastique interstitiel.

Le stade initial des lésions histiocytaires serait représenté par de petits foyers granulomateux dans le tissu interstitiel, qui peuvent avoir au début une topographie péri-vasculaire, et qui s'étendent en infiltrant et détruisant les cloisons inter-alvéolaires pour former des nodules plus volumineux (94)

Le parenchyme pulmonaire présente des altérations associées aux lésions spécifiques.

a) L'architecture alvéolaire est en général détruite au niveau des nodules, la charpente élastique est désorganisée et fragmentée (94, 117). Des histiocytes pathologiques sont parfois retrouvés dans la lumière alvéolaire (30).

.../...

b) au niveau des bronchioles, des colorations électives sont nécessaires pour déceler la trace de leur charpente (invisible en coloration banale) au sein du granulome . Le granulome ne semble pas atteindre préférentiellement la paroi bronchique (89,94).

c) Le siège du granulome est volontiers périvasculaire (6,93,94).

L'atteinte des vaisseaux est constante, mais de nature variable (61,94) :

- une infiltration des parois est parfois signalée.
- le plus souvent existent des lésions artérielles de type banal. Ce sont des altérations à type d'endartérite proliférante et fibreuse atteignant les artérioles et les petites artères, sans particularité et sans valeur étiologique .
- les signes de dégénérescence fibrinoïde dans les parois vasculaires décrits par AULD (6) n'ont pas été confirmés par les études ultérieures.

Le parenchyme pulmonaire voisin d'un nodule, outre les prolongements du granulome et de la sclérose dans les parois alvéolaires, présente des lésions diverses (94):

.../...

- pneumonie réticulée atrophique réalisant des microbulles de type emphysémateux sans granulome.

- pneumonie réticulée hypertrophique à divers stades.

- aspects atélectasiques plus ou moins fréquents

- lésions d'alvéolite macrophagique, presque constantes et souvent très nombreuses au voisinage des nodules et des bulles.

D'autre part, il existe parfois des lésions de sclérose systématisée dans les cloisons interlobulaires et péri-vasculaires, la plèvre peut présenter un épaississement fibreux, surtout au voisinage des nodules. (94,103).

B) Localisation pulmonaire

Elle atteint essentiellement des sujets de sexe masculin (80 à 90 % des cas /11,94/). TURIAF relève une plus grande gravité chez la femme (117). Elle est fréquemment inaugurale (12,73).

1) Les manifestations cliniques sont rarement bruyantes chez l'adulte où l'on observe (10,35,94,117):

- une toux modérée (3 cas sur 4) peu ou non productive
- une dyspnée d'effort d'importance variable (1 cas sur 3), éventuellement associée à une discrète cyanose.
- des douleurs thoraciques (1 cas sur 3)
- une hémoptysie est rare (1 cas sur 20)
- des signes généraux sont également présents : fièvre (1 cas sur 3), amaigrissement (2 cas sur 3).
- une absence de tout symptome clinique dans 8 % des cas (94).

Par contre, chez l'enfant, dans les formes graves, on observe une toux quinteuse avec tirage, cyanose (78) réalisant au maximum la pneumo-réticulose de J. MARIE où dominent les signes pulmonaires, prenant l'allure d'une broncho-pneumonie dont l'évolution est variable mais généralement fatale (80,88).

Le pneumothorax se révèle une manifestation inaugurale dans 25 % des cas (11,94,117).

.../...

L'examen clinique pulmonaire (palpation, percussion, auscultation) est normal (117). Un hippocratisme digital est exceptionnel (69,94,117).

2) Manifestations radiologiques :

La radiographie pulmonaire représente le seul examen qui permet d'évoquer une localisation pulmonaire de l'HISTIOCYTOSE X. Elle révèle différentes images qui peuvent d'ailleurs coexister, ou se succéder.

a- réticulation diffuse uni ou plus souvent bilatérale, sans symétrie nette prédominant parfois dans les régions périhilaires et sous-claviculaires (7,30,94,117), nous la retrouvons dans 14 % des cas.

b- des nodules, de taille variable (grain de mil à celui de chenevis) réalisant rarement un aspect miliaire (10,68) et fréquemment un aspect réticulo-nodulaire prédominant dans les régions moyennes et sous claviculaires (117) ; ce dernier aspect est rencontré dans 64 % des cas.

c- L'image de "poumon en rayon de miel" beaucoup plus évocatrice d'une HISTIOCYTOSE X, fut décrite pour la 1ère fois par OSWALD et PARKINSON ("Honey-Comb-Lung") (90) Elle se rapporte fréquemment à une HISTIOCYTOSE X (86,111) où on l'observe dans 48 % des cas, alors que HEPPLESTON (60) insiste sur la grande fréquence d'autres maladies réalisant cette image.

.../...

Elle est constituée de multiples petites cavités arrondies, bien limitées, finement cerclées comme de petites bulles ou micro-kystes (60,90,117). Leur taille est variable, allant de quelques millimètres à un centimètre, rarement plus. Ces micro-kystes ne présentent pas de niveau liquide, et ils ne s'injectent pas lors d'une bronchographie lipiodiolée qui peut cependant montrer des bronchiolectasies périphériques (30,111,117). Ils peuvent confluer dans certaines régions, aboutissant alors à des images bulleuses plus ou moins volumineuses (94).
Leur siège est fréquemment sous cortical ce qui expliquerait la fréquence des pneumothorax dans l'HISTIOCYTOSE X pulmonaire (94).

d- <u>d'autres images</u> plus rares sont également rencontrées.

- infiltrat peu dense, non homogène, à limites floues, unique ou multiple, de siège variable (sus-, rétro-, sous-claviculaire, base) qui représenterait l'image initiale dans certaines observations (10,86,117,137).
- masse arrondie, d'aspect tumoral (21,82)
- images rondes, multiples, disséminées, donnant un aspect en "lacher de ballon" fort suspect (86,94)
- des adénopathies médiastinales associées à des lésions parenchymateuses sont rarement notées (24,94,130,134).

.../...

- la pneumo-réticulose de J. MARIE réalise un semis de fines granulations dans la totalité des deux champs pulmonaires (80)

3) Examens para-cliniques

Les tests tuberculiniques ne paraissent généralement pas influencés par la maladie ; cependant TURIAF a noté leur négativation possible en cours d'évolution (11,117).

La bronchoscopie ne met pas en évidence d'altération, relevant quelques fois un aspect inflammatoire banal, de même l'étude anatomo-pathologique des biopsies et des produits d'aspiration bronchiques ne mettent pas en évidence une population accrue d'histiocytes ou de cellules éosinophiles (117). Nous avons cependant relevé dans l'observation rapportée ici la présence d'histiocytes tant dans le produit d'aspiration que dans les fragments biopsiques, sans que leur caractère pathologique ait été établi.

le bilan fonctionnel respiratoire tient une place importante car il permet d'apprécier le retentissement fonctionnel des lésions observées, d'étudier les fonctions perturbées et de suivre l'évolution.

a- Modification des volumes (10,55,94)

- Le volume résiduel est presque toujours élevé, de même, le rapport $\frac{VR}{CT}$ est augmenté.
- la capacité vitale est modérément abaissée : dans 1 cas sur 2, elle est inférieure à 80 %.

.../...

- le coefficient de Tiffeneau $\left(\frac{V\ E\ M\ S}{C\ V}\right)$ est le plus souvent normal, bien qu'il s'abaisse parfois en cours d'évolution
- la ventilation maxima minute peut-être normale ou abaissée.

b- Gazométrie sanguine

- baisse de la saturation en oxygène accentuée à l'effort (10,94)
- avec le plus souvent normo- ou hypocapnie (10,94)
- l'hypercapnie est rare (10)

c- Etude de la diffusion

- la D.L.CO est abaissée de façon modérée mais significative dans 1 cas sur 2 (55,94,117)
- son évolution se fait volontiers en concordance avec l'aspect radiologique des lésions (55).
- les perturbations de la gazométrie et de la diffusion traduisent parfois un bloc alvéolo-capillaire.

d- La compliance présente des anomalies lors de toutes les variétés d'images radiologiques et leur signification demeure incertaine (10,55).

L'évolution peut se faire de façon variable et imprévisible (55). Au début, est réalisé un syndrome essentiellement restrictif avec des troubles des échanges alvéolo-capillaires fréquents, très rarement associé à un syn-

.../...

drome obstructif (10,55,94). Puis on observe parfois une amélioration du syndrome restrictif soit isolée, soit associée à l'apparition d'un syndrome obstructif (55,94). Ailleurs, survient un tableau de fibrose interstitielle diffuse associée à un bloc alvéolo-capillaire et une réduction du volume capillaire (55,94).

Un cathétérisme cardiaque droit peut être indiqué pour apprécier le retentissement au niveau de la circulation pulmonaire des lésions observées. Dans les formes déjà évoluées, avec fibrose, on observe une réduction du lit capillaire et une hypertension artérielle pulmonaire, parfois mieux objectivée à l'effort (11,55,63,94).

4) L'évolution

"L'évolution des atteintes pulmonaires de l'HISTIOCYTOSE X de l'adulte est imprévisible à ses stades initiaux " (TURIAF) (117).

La lésion initiale apparaît, à travers de rares observations, se présenter sous forme d'infiltrats flous (10,86,117) et WEBER (132) distingue schématiquement 3 stades évolutifs.

- le stade de début réalise une image réticulo-nodulaire en "ailes de papillon".
- au deuxième stade, à côté de l'image réticulo-nodulaire, apparaît un aspect en "rayon de miel".
- le troisième stade réalise le tableau d'une fibrose interstitielle diffuse évoluant vers l'insuffisance cardiaque droite.

Cependant, cette évolution n'est pas inéluctable et l'on peut grossièrement distinguer trois devenirs des lésions (12).

.../...

1- guérison par régression des altérations radiologiques et fonctionnelles (7,41,86,117) observée dans 10 % des cas.

2- stabilisation apparente des lésions radiologiques et fonctionnelles dans 80 % des cas, tantôt concordantes, tantôt dissociées avec une régression radiologique et une persistance de la perturbation fonctionnelle ou une stabilité radiologique et une amélioration fonctionnelle (94,117).

3- aggravation progressive dans 10 % des cas (11,94), aboutissant en quelques années à une insuffisance respiratoire chronique irréductible avec dyspnée, désaturation, hypoxémie et hypocapnie permanentes ou accentuées à l'effort (10,76,117,123).
L'image pulmonaire associe alors un aspect réticulo-nodulaire généralisé et des microkystes disséminés ; il peut également s'ajouter des images bulleuses plus ou moins volumineuses.
Une infection intercurrente ou un pneumothorax peuvent alors hâter l'issue fatale, de même que la survenue d'un coeur pulmonaire chronique et de ses complications (11,94, 117).

5) Complications

- Le pneumothorax est une complication fréquente (environ 1 cas sur 3 /11,94,117/) et souvent redoutable de

l'HISTIOCYTOSE X pulmonaire qu'il révèle d'ailleurs dans 25 % des cas (117). Il atteint en général la grande cavité et s'accompagne rarement d'un épanchement liquidien (10,117). Il est généralement en rapport avec des images en "rayon de miel" sous jacentes qui ne sont cependant pas constantes (37,68,69,117). Dans 1 cas sur 3, il reste unilatéral, sans récidive, mais dans la majorité des cas (2 sur 3) il se reproduit de façon uni ou bilatérale, voire simultanée (9,11, 94). Le retour à la paroi est souvent difficile du fait de la persistance de la fistule et de l'altération parenchymateuse par emphysème et sclérose, qui en limitent la réexpansion. Généralement, l'exsufflation répétée ou l'aspiration continue ramènent le poumon à la paroi (117). Une évolution chronique ou la répétition de l'épanchement gazeux conduisent à une thoracotomie pour symphyse pleurale (9,117) ; une évolution grave, voire mortelle est possible (10,23).

Le pneumo-médiastin est une complication beaucoup plus rare ; on le rencontre surtout dans les formes aigues de l'enfant (50,80), mais il est également observé chez l'adulte (29).

L'insuffisance respiratoire est exceptionnellement aigue chez l'adulte (9,117) et reste au deuxième plan chez l'enfant sauf lors de la pneumo-réticulose de J. MARIE (80) où elle domine le tableau. Nous avons déjà vu les caractères de l'insuffisance respiratoire chronique chez l'adulte où dans 1 cas sur 2, l'évolution est encore aggravée par la survenue d'une insuffisance cardiaque droite (11).

.../...

Les hémoptysies sont d'exceptionnelles complications, mais elles peuvent s'avérer récidivantes et abondantes, menaçant alors le pronostic (30,117) voire mortelles (64).

L'aspergillose est relevée par PERNOD (94) dans 1 cas où elle se développe dans des formations bulleuses dont la nature histiocytaire n'a cependant pas été établie avec certitude.

Un épanchement pleural, sans être une véritable complication peut également être observé . A l'occasion de 2 observations personnelles, MATLIN en collige 3 autres cas dans la littérature (81). Le liquide pleural a les caractères d'un exsudat et on y retrouve parfois de nombreux histiocytes (81). Des atteintes pleurales sont d'ailleurs citées, par d'autres auteurs à l'occasion d'études nécropsiques (89,103).

TABLEAU DES LOCALISATIONS PULMONAIRES DE

L'HISTIOCYTOSE X CHEZ L'ADULTE (cas français)

-:-

AUTEURS	OBS.	Loc.Pulm. Form.diss.		Loc. P. Isol.	B.P	autre B.	RADIOGRAPHIE
		1aire	2aire				
DEBRE 1948	M 16	+					P N O R N
GERNEZ-RIEUX 1959	M 48	+			+		R N - R M
PALEY 1960	F 33		+			+	P N O R N Bulles
BARIETY 1961	M 17			+	+		P N O R M
BARIETY 1961	M 19			+	+		P N O micro-nod RN-RM
LE COULANT 1961	M 56		+			+	P N O miliaire
BROCARD 1961	M 50			+	+		im.ronde + nodules
BROCARD 1963	M 38			+	+		R N - R M
CRINQUETTE 1963	M 21		+			+	R N
CHOFFEL 1963	M 16	+				+	pneumo-med. R R N
DAVID-CHAUSSE 1963	M 24		+			+	P N O R N
BUYTENDIJK 1963	M 16			+	+		infiltrats nodules
FREOUR 1963	M 56		+		+	+	R N - R M
WAREMBOURG 1964	M 24		+		+	+	R N - R M adénopathies
GENEVRIER 1965	F 35		+				R N - R M
WEBER 1965	M 24		+			+	R - bulles
CHRETIEN 1966	M 55			+	+		R - R M

AUTEURS	OBS.	Loc.Pulm. Form.	Loc.Pulm. diss.	Loc. P. isol.	B.P	autre B.	RADIOGRAPHIE
		1aire	2aire				
RUBENS-DUVAL 1966	M 26		+				R N
UZZAN 1967	M 42			+	+		R N - R M, bulles
PERNOD 1967	M 21			+	+		R + bulles
PERNOD 1967	M 21			+	+		R + bulles
PERNOD 1967	M 29			+	+		R N + R M + ad. hil.
PERNOD 1967	M 25			+	+		Macro-nod.
PERNOD 1967	M 19	+			+		R, bulles
PERNOD 1967	M 22	+				+	R N
PERNOD 1967	M 23		+		+		R N
CHARPIN 1968	M 33			+	+		micro.nod R N
BESSO 1968	M 20			+	+		P N O R M
BESSO 1968	M 18		+		+		P N O R N - R M
TURIAF 1969	M 20			+	+		P N O R
TURIAF 1969	M 52			+	+		R M
TURIAF 1969	M 29	+			+		R N - R M
TURIAF 1969	F 27			+	+		P N O R N - R M
TURIAF 1969	M 21		+		+		R N - R M
TURIAF 1969	M 35	+			+		R N - R M

AUTEURS	OBS.	Loc.Pulm. Form.diss. 1aire	2aire	Loc. P. isol.	B.P	autre B.	RADIOGRAPHIE
TURIAF 1969	M 20	+				+	R
TURAIF 1969	M 40	+			+		P N O R N - R M
TURAIF 1969	M 23	+			+	+	R N
TURIAF 1969	M 36		+				P N O R N - R M
TURIAF 1969	F 39		+				R + ad. med.
TURIAF 1969	M 33		+			+	R N + R M
TURIAF 1969	M 22		+			+	R N
TURIAF 1969	M 22	+					R
TURIAF 1969	F 28		+				P N O - R M
VOISIN 1969	M 21	+			+		R N + R M + ad.med.
MIGUIERES 1969	M 59	+				+	Tumeur
TESSIER 1970	M 30	+				+	P N O R N + R M
PERROT 1971	M 70		+			+	R R N
LEQUES 1971	M 32	+				+	P N O - R N
OBS. PERS.	M 28			+	+		R N + R M
	M 45 / F 5	15	18	17	29	16	
		30 %	36 %	34 %	58 %	32 %	

- ASPECTS RADIOLOGIQUES

  . rayon de miel (R M) : 24 - 48 %
  . réticulo-bulleux : 4 - 8 %
  . réticulo nodulaire (R N) : 32 - 64 %
  . nodulaire (N) : 6 - 12 %
  . réticulaire (R) : 7 - 14 %
  . bulles : 2 - 4 %
  . tumoral : 2 - 4 %
  . adénopathie médiastinale : 4 - 8 %
  . pneumothorax : 15 - 30 %

- ABSENCE D'ETUDE HISTOLOGIQUE DANS 7 CAS (14 %).

C) Localisations osseuses ou "granulomes eosinophiles osseux :

1) Généralités

Elles représentent les atteintes les plus fréquentes de l'HISTIOCYTOSE X, plus souvent multiples qu'isolées, siégeant plus volontiers au niveau des os plats (crâne, côte, clavicule, omoplate, bassin) rarement au niveau des os longs (7,44,87,113). Elles sont très évocatrices et leur recherche s'impose chaque fois que le diagnostic d'HISTIOCYTOSE X est discuté (47).

Ce sont des lésions lytiques qui se manifestent cliniquement par :

- des douleurs osseuses transitoires, inconstantes voire latentes ou encore oubliées lorsque la lésion est découverte (24,88)

- une tuméfaction des parties molles, dure ou rénitente, qui est souvent rencontrée en regard de la lésion osseuse plus rarement chez l'adulte que l'enfant où il peut exister une déformation, une boiterie fonctionnelle ; ailleurs, au niveau des os superficiels on perçoit une dépression molle à bords nets (7,15,31,43,87,88).

- mais l'atteinte squelettique peut également être silencieuse et découverte lors d'un examen radiographique fortuit ou intégré dans un bilan orienté.

2) Etude des lésions observées

Elles se présentent comme des lacunes arrondies, homogènes, à contours irréguliers "géographiques, aux

.../...

limites plus ou moins nettes rarement objectivées par un liseré marginal, sans image de cloisonnement que l'on ne rencontre que dans certaines lacunes volumineuses (7,47, 88,113).

L'os apparaît quelques fois "soufflé" par une vaste lacune (88) ; FEVRE (49) s'oppose au terme d'os "soufflé", le réservant à certaines tumeurs bénignes, car dans le granulome éosinophile osseux, les contours de la lacune sont cernés par une "néo-corticale osseuse hypertrophiée qui est tout à fait caractéristique" avec rupture de la corticale normale.

La rupture de la corticale, une réaction périostée peuvent égarer le diagnostic (7,47,49). Une image de séquestre paraît exceptionnelle (47).

Lorsque les lacunes sont multiples dans un même territoire, elles peuvent se montrer confluentes.

Tous les os peuvent être lésés : crâne, ceinture scapulaire et pelvienne, côte, rachis, sternum, os longs des membres (7,88,89). L'atteinte des os des mains et des pieds, exceptionnelle, n'est signalée que par AVERY (7).

a- Les lacunes crâniennes sont très suggestives d'une HISTIOCYTOSE X, siégeant au niveau de :

- la voûte (7,31,88,89).
  Leur taille est variable, de quelques mm à plusieurs cm, ces dernières étant les plus évocatrices. Il existe presque constamment une rupture des tables interne et externe, donnant un aspect en double contour. Leur image est irrégulière, bien limitée, aux contours géographiques. L'E.E.G révèle parfois des altérations en regard de la lacune (5).

.../...

- <u>de l'orbite</u> :
  Elles ne sont généralement pas isolées, mais associées à d'autres lacunes crâniennes (47). Il existe dans 2 cas sur 3 une exophtalmie concomittante (47,89). Après guérison, il peut persister une condensation osseuse résiduelle de l'orbite (7).

- <u>de la mastoïde</u> :
  Elles sont le plus souvent révélées par une otite chronique (7,62,89).

- <u>de la selle turcique</u> :
  Elle est parfois détruite (107) plus souvent inaltérée (89), sans que l'on puisse établir de lien avec la présence ou l'absence de diabète insipide (7,47).

- <u>de la mandibule</u> :
  Son atteinte est remarquable car elle réalise volontiers un aspect en "dents flottantes" dans l'espace, très évocateur mais non pathognomonique (47,137).
  Alors que les lacunes de la voûte ont une évolution souvent favorable, celle des os de la base du crâne sont rarement régressives (87).

b- <u>Les côtes et les clavicules</u> ont des lésions rarement isolées mais fréquemment associées entre elles (47). Les premières côtes sont plus volontiers atteintes ; les petites lacunes sont difficiles à objectiver du fait de superpositions, les grandes donnent un aspect "soufflé" de l'os (7,47).

.../...

c- <u>les os longs</u>

Les lacunes ont un siège métaphysaire, pouvant s'étendre à la diaphyse ; elles sont uniques ou multiples, parfois confluentes (7,47). On observe rarement une réaction périostée en strates, une rupture de la corticale (47,49). Un aspect de séquestration peut être observé (47).

d- <u>le rachis</u>

Les lésions peuvent intéresser une ou plusieurs vertèbres à un niveau variable du rachis (44,47). Il existe parfois une réaction des parties molles voisines, située et limitée au niveau de l'atteinte osseuse, sans image vraie de fuseau (47,48).

La "Vertebra Plana" est quasi pathognomonique de L'HISTIOCYTOSE X (48,73,88,113). FAURE (48) étudiant 19 "vertebra plana" (dont 12 d'origine histiocytaire) en distingue 3 formes par leur image et leur évolution.

1) la plus fréquente débute par une ostéoporose corporéale avec apparition progressive d'une condensation linéaire centrale horizontale ; les interlignes sus et sous-jacents accroissent leur hauteur ; puis toute structure osseuse disparaît et la zone condensée se réduit à une mince bordure à limites plus ou moins nettes encadrant un noyau dense d'aspect finement lancéolé à pointe antérieure. La statique rachidienne est conservée. En général en quelques mois ou années, la bordure claire entourant

.../...

le noyau dense croît en épaisseur et peu à peu l'os retrouve son homogénéité. La vertèbre ne retrouve pas toujours une trabéculation normale (113) et peut conserver une réduction de la hauteur corporéale.

2) Un aspect trabéculaire grossier remplace la structure normale, tandis que le corps vertébral s'aplatit et croît d'avant en arrière. Puis, on observe une lyse du plateau supérieur avec un tassement osseux rapide et soit la formation d'un noyau osseux central dense, soit la conservation du plateau inférieur qui se densifie. Les interlignes adjacents sont conservés et s'élargissent. La régénération peut également survenir, identique à celle d'une "vertebra plana" classique.

3) Des géodes corporéales plus ou moins nombreuses, de volume variable peuvent précéder une réduction de hauteur du corps vertébral. Mais ce tassement peut manquer même en l'absence de traitement ou d'immobilisation.

Lorsque deux vertèbres voisines sont atteintes, l'évolution vers leur soudure est possible. (47).

Les atteintes de l'arc postérieur sont moins fréquentes mais complètent souvent une atteinte somatique difficile à mettre en évidence, elles intéressent surtout les pédicules, plus rarement les lames et les apophyses (47).

.../...

3) L'évolution générale présente certains caractères communs aux différentes localisations :

Au début, la lésion semble se présenter comme une image claire, mal limitée, souvent associée à une réaction périlésionnelle (24).

La lacune constituée peut croître et s'unir parfois à une lacune voisine (24). L'évolution peut-être discordante, avec l'apparition ou l'extension d'une lacune dans une région, alors que régresse ou disparaît une lacune située dans une région voisine.

Le granulome éosinophile osseux peut évoluer vers la guérison ; dans certains cas la lacune se comble peu à peu de façon homogène, aboutissant en 1 à 2 ans (mais parfois en quelques semaines) à un os strictement normal (7, 87) ou à une plage normale mais finement cerclée (24) dans d'autres cas, la lacune se comble, laissant subsister un aspect séquellaire, dense (24) ; ailleurs une condensation osseuse liminaire dense, d'allure scléreuse, traduit une lacune immuable équivalent à une guérison (7,24,113).

Il est cependant à remarquer "un contraste net entre l'avenir presque constamment heureux de l'atteinte des os longs et l'évolution généralement plus tumultueuse des atteintes des os plats" (NEZELOF /87/).

Des lésions séquellaires peuvent être observées comme une "vertebra plana" définitive (44,48) des déformations osseuses (7,88).

.../...

Les complications de localisations osseuses sont exceptionnelles comme une compression ou une section de la moelle épinière (48,88,89) qui doit faire remettre en question le diagnostic d'HISTIOCYTOSE X sans l'écarter (47), ou une fracture pathologique (7,47,88,113).

Généralement, le traitement par radiothérapie et chirurgie qui est envisagé ultérieurement amène une guérison rapide et définitive d'une lésion localisée.

Il est également signalé des épisodes d'arthalgies avec hydrathrose, fugaces, au cours d'une HISTIOCYTOSE X avérée, dont l'étiologie histiocytaire reste à établir (24,36).

D) Localisations cutanées et muqueuses

1) Lésions cutanées

Elles se manifestent souvent précocément dans la maladie (7,88,89) plus souvent chez l'enfant que chez l'adulte (44) et sont parfois présentes dès la naissance (3,85, 101). Elles sont relativement fréquentes (7,44,88) et très évocatrices d'une HISTIOCYTOSE X (80).

Les lésions sont plus ou moins étendues pouvant se limiter à une dizaine d'éléments (34,80). Elles atteignent le plus souvent le cuir chevelu où elles sont desquamatives, et le tronc (le thorax principalement, mais aussi l'abdomen, le dos, la nuque) s'arrêtant au niveau des plis axillaires et inguinaux (34,80,135). Elles peuvent également s'accentuer au niveau des plis (rétro-auriculaires, axillaires, inter-fessiers, inguinaux, génitaux) (34,80,135), parfois même y rester localisées, prenant alors souvent un aspect linéaire atteignant 1 à 3 cm (80). Chez l'adulte, des lésions de couleur brune au niveau du creux axillaire sont souvent précoces (42,52,68,115). L'atteinte du visage et des membres est rare mais possible (80,89,135), n'épargnant pas les paumes et les plantes (65,95,135).

Ce sont des lésions dermo-épidermiques de quelques millimètres de diamètre, ponctiformes ou lenticulaires, parfois confluentes (80,135) pouvant s'accompagner d'un prurit (34,135). Tous les éléments sont légèrement papuleux au début et évoluent vers différents aspects associés ou isolés suivant le malade (34,80,89,135) :

- brunissement de la peau
- desquamation
- ulcération
- purpura

.../...

Les papules brunes et desquamatives se définissent d'elle même, et nous insisterons sur l'aspect des autres lésions plus fréquentes et plus évocatrices :

- Les éléments ulcérés ou croûteux, débutent parfois par une vésicule, (135) puis il se forme des croûtes brunâtres, arrondies, peu saillantes, sèches de 1 à 3 mm qui s'enlèvent aisément, laissant apparaître une petite ulcération. L'aspect réalisé est comparé par MARIE (80) à la peau après un "sinapisme mal essuyé". L'évolution, volontiers surinfectée, se fait vers une petite cicatrice en coup d'ongle blanchâtre, en dépression, comparable à celle de la variole (69,135).

- Les éléments purpuriques signent une forme grave de la maladie (59,88). Ce sont des papules rouge vif, de 2 mm de diamètre ne s'effaçant pas à la pression, parfois entourées d'une zone pétéchiale (80,135); on observe parfois une petite hémorragie au niveau de la lésion (135).
  D'autres lésions plus rares sont également rencontrées :

  . xanthélasma des paupières (103,135)
  . nodules ronds, infiltrés, de coloration variable, pouvant atteindre 2 cm de diamètre, en nombre limité (7,34).
  . tuméfactions en regard de lésions osseuses (43,44,78,117).
  . érythème plus ou moins étendu (7,34,89)

.../...

2) Lésions péri-orificielles

Elles atteignent surtout la région péri-anale, mais aussi les régions péri-vulvaire et péri-buccale et sont souvent précoces (34,42,61,114).

Au début, c'est une petite papule rouge qui s'étend en tache d'huile, évoluant vers deux aspects différents qui peuvent s'associer (34) :

- placards végétants et infiltrés, fermes, indolores, siège de sécrétions fétides.
- ulcération arrondie, grisâtre ou rosée de quelques mm à 2 cm de diamètre, reposant sur une base infiltrée, très douloureuse au toucher, unique ou multiple (42,68).

3) Lésions muqueuses

Elles atteignent essentiellement la cavité buccale et ENRIQUEZ colligeant 600 cas d'HISTIOCYTOSE X évalue leur fréquence à 4,5 % (44). Souvent précoces, elles sont peu évocatrices d'une HISTIOCYTOSE X chez l'adulte, alors que chez l'enfant on doit y penser (64,137).

Ce sont des ulcérations uniques ou multiples, plus ou moins étendues, souvent douloureuses (62), caractérisées par leur résistance aux traitements habituels et leur évolution chronique ; elles atteignent un point variable de la muqueuse buccale : gencives, sillons, voûte palatine, joues (31,64,137).

Les gencives, dont l'atteinte initiale siège au niveau des molaires et des prémolaires, sont parfois simple-

.../...

ment boursoufflées, alors que des ulcérations importantes dénudent la racine des dents (62,64,137).

Les dents, lorsqu'il existe une lyse osseuse de leur alvéole généralement associée à des lésions muqueuses, sont mobiles rendant parfois nécessaires des avulsions multiples (7,31,62,95).

4) Le granulome éosinophile de la face n'entre pas dans le cadre de l'HISTIOCYTOSE X (34).

Les lésions cutanées et muqueuses sont particulièrement intéressantes dans l'HISTIOCYTOSE X :

- leurs caractères et leur précocité peuvent permettre de reconnaître rapidement la maladie
- aisément accessibles, elles sont le siège de choix d'une biopsie en vue d'une étude histologique.
- elles sont un reflet assez fidèle et précoce de l'efficacité d'une thérapeutique générale (69, 85,95,114).
- Les lésions péri-orificielles et muqueuses réagissent bien au traitement par chirurgie et irradiation (42,62,64,137).

E) Lésions ophtalmologiques

L'exophtalmie est une manifestation peu fréquente, d'apparition précoce ou tardive (59, 85, 89). Elle est uni ou bilatérale, généralement asymétrique, variable d'un moment à l'autre de l'évolution (7, 87) ; la potrusion du globe oculaire est en rapport avec une infiltration xanthomateuse rétro-orbitaire, parfois associée à une lacune de l'orbite (7, 47, 85, 107) ; cette infiltration réagit peu à une radiothérapie (7).

Les parties molles voisines peuvent aussi être infiltrées (tuméfaction sus-orbitaire), présenter une éruption cutanée, des ecchymoses, des "taches vineuses"(78, 85).

Un ptosis peut être observé (87).

Au niveau du globe oculaire, on a décrit, chez l'enfant, l'apparition de produits jaunâtres en suspension dans le corps vitré (85), dans la chambre antérieure de l'oeil (105), de dépôts grisâtres sur l'iris (105).

Au fond d'oeil, il existe parfois un oedème papillaire pouvant conduire à une atrophie optique (85), de rares masses jaunes au niveau de la macula et de la papille (85). Les lésions xanthomateuses de la cornée et de la rétine sont rares (59, 85).

L'évolution est variable et peut s'amender (87), mais elle peut s'aggraver et conduire à la cécité (85, 105) ; une infection intercurrente nécessitant parfois une énucléation (85). Ailleurs, une exophtalmie très importante peut nécessiter une tarsorraphie partielle (78).

F) Localisations O.R.L

Une atteinte auriculaire est assez fréquente et TOS en 1966, reprenant 500 observations de maladies de Hand-Schuller-Christian l'évalue à 26 % des cas (cité par HUDSON /62/). ENRIQUEZ obtient des chiffres comparables (44).

On peut observer une otite moyenne, une otite externe, uni ou bilatérales (7,62,89). Ces otites sont caractérisées par leur chronicité (44,62) et généralement associées à des lacunes du temporal, surtout la mastoïde mais aussi l'écaille, le zygoma, le rocher (7,24,62). Le tympan n'est en général pas le siège de lésions spécifiques (62). Le labyrinthe est rarement atteint (62).

Ces otites sont rebelles aux traitements habituels, entraînant un écoulement prolongé, chronique. La chirurgie et la radiothérapie obtiennent généralement de bons résultats (7,62,95).

L'évolution peut être marquée par une surdité (24,88), des troubles de l'équilibre, des épisodes vertigineux, des épisodes de surinfection, une mastoïdite secondaire (24,62).

Les sinus semblent le siège exceptionnel de lésions histiocytaires (7,62).

G) Localisations nerveuses :

Les localisations nerveuses centrales atteignent le cerveau, le cervelet, la moelle épinière. Elles sont des manifestations exceptionnelles de la maladie, et nous n'en retrouvons que 29 cas dans la littérature mondiale (76,121) cliniquement, RUBENS-DUVAL reconnaît 3 formes à la maladie (103) :

a- atteintes multiples des paires crâniennes, le plus souvent dispersées et asymétriques, réalisant parfois un syndrome d'atteinte de l'angle ponto-cérébelleux . La paralysie faciale, paraît la plus fréquente (5,62).

b- syndrome d'hypertension intra-crânienne avec signes de localisation hémisphérique, ou plus souvent, signes de la fosse postérieure.

c- syndrome cérébello-spasmodique associé à des atteintes des nerfs crâniens ou à une névrite optique, s'aggravant progressivement ou par poussées.

d- il existe également des lésions médullaires qui sont en général des découvertes anatomo-pathologiques (76,121).

Cependant, à côté de ces formes cérébrales, graves, d'autres manifestations neurologiques mineures sont signalées :

- abolition des réflexes rotuliens et achilléens, cédant lors de la rémission de la maladie (69).
- paralysie du grand dentelé (115)
- signes électro-encéphalographiques d'irritation en regard d'une lacune crânienne (5).

La méconnaissance de ces formes frustres contribue vraisemblablement à les rendre exceptionnelles.

H) Manifestations endocriniennes

1) Le diabète insipide est une atteinte relativement fréquente, chez l'enfant comme chez l'adulte (24,44, 88,89). Il peut être précoce, précédent de plusieurs années d'autres localisations histiocytaires (7,24,42,89,103) ou apparaître en cours d'évolution (7,11,24,44).

Le syndrome polyuro-dipsique peut être évident ou passer inaperçu (7). Il doit être confirmé par l'une des épreuves suivantes, qui peuvent d'ailleurs révéler un diabète occulte (18,75) : épreuve de Carter et Robbins, épreuve de Decourt, épreuve de restriction hydrique (39). Il n'existe aucun parallélisme entre diabète insipide et l'altération ou l'intégrité de la selle turcique (7,89).

L'intensité du syndrome polyuro-dipsique variable est bien contrôlée par les extraits de post-hypophyse (7, 24,31,89). Il peut rester stable et définitif (7,78,87) ou s'amender permettant une diminution des doses de post-hypophyse (88) ou encore totalement disparaître après quelques mois ou années d'évolution (24,59). Dans quelques cas, il peut réapparaître après des années de silence (87).

Le diabète insipide est en rapport avec une infiltration xanthomateuse au niveau de l'hypophyse, du tuber, du plancher du 3ème ventricule (24,88).

2) L'insuffisance anté-hypophysaire est exceptionnelle et TURIAF en 1971 en relève 5 cas dans la littérature mondiale (121), auxquels on peut ajouter ceux de SCHULLER (107) et de LINDLAR (76) soit 8 cas au total.

.../...

Les signes d'hypopituitarisme sont volontiers dissociés, avec notamment une atteinte des gonadotrophines ; ils sont associés, sauf dans l'observation de SCHULLER, à un diabète insipide (76,107,121).

On peut également observer un retard staturo-pondéral (7,18,78,85).

3) D'autres parenchymes endocriniens peuvent être atteints, ne donnant généralement pas de manifestation clinique patente mais dont l'atteinte histiocytaire est établie histologiquement : la thyroïde (7,121), les surrénales (24).

L'association diabète insipide- diabète sucré dont HIRSCH cite 4 observations (61), ne paraît pas posséder de signification particulière.

I) Atteintes des organes hémato-poïétiques :

Une hépato-splénomégalie est souvent rencontrée (10 à 20 % /78/) dans les formes diffuses aigues, témoignant souvent d'une affection très sévère (89) mais pas toujours fatale (7,88).

L'hépatomégalie est ferme, lisse d'apparence cirrhotique, parfois très importante, atteignant les crêtes iliaques droite et gauche (65). Elle peut entraîner un ictère de type rétentionnel, des oedèmes, une ascite avec circulation collatérale, des signes hémorragiques, marquant alors une issue fatale rapide (88,133).

Les adénopathies sont séparées en deux groupes (88)

- une polyadénopathie, de faible volume, siégeant plus volontiers au niveau des chaînes cervicales (89), mais frappant aussi les territoires axillaires, inguinaux, et thoraciques, parfois satellite d'une lésion osseuse ; elle est peu fréquente et ne prend pas de valeur pronostique particulière (88)

- des adénopathies volumineuses, évoluant "pour leur propre compte", entraînent parfois des signes de compression. Elles se nécrosent, s'ulcèrent, aboutissant parfois à une fistule traînante (73,88).

La moelle osseuse peut également être le siège d'histiocytes pathologiques, dans les formes diffuses

aigues, graves, sans retentissement obligatoire sur le sang circulant (52,65,88). NEZELOF (87) insiste sur l'absence d'évolution leucémique ; cependant, divers auteurs relèvent des observations d'HISTIOCYTOSE X avérée, évoluant vers des manifestations médullaires et sanguines évoquant une leucose à monocytes (7,52,68 bis).

Ce point est certes important, à la lumière des acquisitions récentes sur le Système Phagocytaire Mononucléaire, et pourraît faire discuter à nouveau la situation nosologique de l'HISTIOCYTOSE X.

J) Manifestations générales

Une asthénie plus ou moins marquée, une fièvre modérée (37°5, 38°), un amaigrissement de quelques kilogrammes sont fréquemment observés, s'accentuant lors des poussées évolutives pour régresser ensuite (11, 24,78, 87).

Les examens biologiques sont diversement perturbés, les résultats variant avec l'évolutivité de la maladie.

- le nombre de leucocytes peut être normal, ou élevé (> 10 000) (24, 80, 89, 94), plus rarement abaissé, annonçant alors une forme grave (87). Une éosinophilie (> 4%) (11) semble rarement observée (7, 78, 89, 94).

- l'anémie est volontiers discrète (117), mais une anémie importante est un signe de grande gravité (7, 80), fréquent (7), mais inconstant dans les formes mortelles (88, 89).

- une thrombopénie est rarement observée (44, 89).

- la présence de rares histiocytes pathologiques dans le sang est exceptionnelle (78, 87, 94).

- l'accélération de la vitesse de sédimentation est fréquemment rencontrée (78, 117), en général modérée (20/40) elle peut atteindre 50 mm à la première heure (24).

.../...

- l'électrophorèse des protides est le plus souvent normale, révélant parfois une élévation des alpha-2-globulines (78, 94), plus rarement des gamma globulines (27, 36, 115).

- lipides, cholestérol, calcémie sont normaux (117).

L'évolution générale de la maladie se fait par poussées au cours desquelles tous ces signes généraux peuvent apparaître ; ils témoignent ainsi de l'évolutivité générale de la maladie.

K) Autres localisations

La pratique de vérifications anatomiques complètes a permis de mettre en évidence l'existence de lésions histiocytaires totalement silencieuses et inaccessibles aux techniques d'approches habituelles ; on a ainsi établi l'atteinte des organes suivants :

- rein (7,103)
- thymus (7,89) ; ROSSIER (101) en décrit une localisation, régressive, dans une forme aigue de l'enfant.
- tube digestif (7,89)
- plèvre (89,103) ; MATLIN (81) en 1972 relève 5 cas d'épanchement pleural histiocytaire.
- coeur ou l'atteinte est variable :
  - . péricarde (7,103) ; SCHERPERE évoque sans pouvoir le confirmer, une origine histiocytaire à une péricardite (106).
  - . endocarde (89), valves cardiaques (75,103)
  - . gros vaisseaux (7,75).
- le pancréas, les canaux biliaires (7)
- le tissus, les ganglions rétro-péritonéaux (89).

L) Formes cliniques de l'HISTIOCYTOSE X

L'HISTIOCYTOSE X n'est pas une maladie familiale (7). Elle frappe surtout des sujets de race blanche, rarement des sujets de race noire (7,41). L'atteinte de patients nord-africains est possible (10,26). Nous n'avons aucune notion de l'importance de la maladie chez les asiatiques.

Le sexe masculin est plus souvent atteint (2/3 des cas /7,44,78,88/) en particulier dans la forme pulmonaire isolée (80 à 90 % des cas /94,117/).

La maladie est plus fréquemment observée chez l'enfant que chez l'adulte (2/3 des cas /7,44,89/).

Les différentes formes cliniques de la maladie seront abordées suivant la classification proposée par LICHTENSTEIN (73).

1) HISTIOCYTOSE X localisée

Le granulome éosinophile osseux isolé est généralement observé chez l'enfant de moins de 15 ans (7), bien que l'atteinte d'adultes jusqu'à un âge avancé (68 ans chez un malade d'OBERMAN (89)) soit connue (7,73). Il représente la forme la plus fréquente et la moins sévère (87,89). Le bilan complet pratiqué lors de la découverte, n'ayant pas révélé d'autre atteinte, la surveillance sera poursuivie plusieurs années car le passage à une forme disséminée peut être différée de quelques mois ou années (88,89). En effet, aucun caractère ne permet d'identifier une lésion solitaire destinée à le rester d'une autre évoluant vers une forme disséminée (87). La résolution de la lésion peut être spon-

.../...

tanée ; la chirurgie et la radiothérapie obtiennent de bons résultats ; un traitement général n'est habituellement pas de mise dans cette forme (73,88).

D'autres localisations de l'HISTIOCYTOSE X peuvent s'avérer isolées (pulmonaire, cutanée /89/, diabète insipide, adénopathies /73,88/...) après de nombreuses années d'évolution. Ces formes mono-viscérales, qui ne partagent pas le pronostic favorable du granulome éosinophile osseux, peuvent trouver leur place ici, parmi les formes isolées.

2) HISTIOCYTOSE X disséminée

a- L'HISTIOCYTOSE X aigue ou subaigue correspond à la maladie de Letterer-Siwe. Elle est généralement précoce ($<$ 2 ans /80,87), parfois néo-natale (3,78,101), mais atteint également des sujets âgés (73,89) et PERROT en rapporte 1 cas chez un adulte âgé de 70 ans (95).

C'est une affection, fébrile, volontiers dyspnéisante, avec altération de l'état général, caractérisée par :

- une éruption cutanée
- une hépato-splénomégalie, des adénopathies.

Mais on observe également :

- une atteinte pulmonaire
- des lacunes osseuses multiples
- souvent une otite (2 cas sur 3 /87/)
- un purpura, un ictère, des oedèmes, une ascite dans les formes mortelles.

.../...

L'évolution se fait par poussées successives, associées à une recrudescence des signes généraux. Il n'y a jamais d'évolution leucémique (87). Une issue fatale est fréquente, mais non obligatoire (1,80,89,133) dans des délais variables, dépassant rarement quelques années. La guérison peut être observée, de même que le passage à une forme chronique.

Des résultats remarquables mais inconstants sont obtenus avec les divers traitements généraux.

b- <u>L'HISTIOCYTOSE X chronique est</u> généralement observée chez l'enfant de 2 à 6 ans (87), bien que des atteintes plus précoces (7,89) ou plus tardives (7,107) soient possibles. Elle peut être reconnue d'emblée ou secondairement après une forme aigue ou succédant à une atteinte isolée.

L'état général est bien conservé en dehors des poussées évolutives. Toutes les lésions étudiées ci-dessus peuvent se développer, les lésions osseuses restant les plus fréquentes.

La maladie de Hand-Schuller-Christian est intégrée dans ce cadre élargi, associant au moins 2, rarement 3 (10 % des cas /73/) des 3 lésions suivantes : diabète insipide, exophtalmie, lacune crânienne.

L'évolution se fait par poussées où s'accentuent les signes généraux, souvent contemporaines d'une nouvelle atteinte (24). Certaines observations sont brèves, durant quelques mois, d'autres très prolongées (40 ans chez un malade de AVERY /7/).Une issue fatale n'est pas à exclure

.../...

(7,59,89). Des récidives peuvent apparaître longtemps après une stabilisation apparente.

L'évolution peut être marquée d'accidents propres à certaines localisations (pulmonaire, rachidienne en particulier) menaçant à elles seules le pronostic.

Un traitement local spécifique peut être nécessaire un traitement général paraît obtenir des résultats malheureusement inconstants.

3) Formes mono-viscérales :

De connaissance plus récente, ces manifestations isolées sont souvent difficiles à rapporter à leur véritable étiologie :

- la forme ganglionnaire est volontiers confondue avec une adénite Hodgkinienne ou suppurée (73, 87).

- la forme bucco-dentaire, souvent multifocale est parfois précoce, suivie tardivement d'autres localisations isolées (137).

- une lésion péri-orificielle (vulvaire, anal...) peut rester longtemps isolée (68).

- un diabète insipide apparaît longtemps isolé, et son origine histiocytaire ne peut être affirmée qu'à l'occasion d'une autre localisation. (42,54,92,103).

.../...

- <u>le granulome éosinophile pulmonaire isolé</u> est une manifestation encore rare dont nous avons retrouvé 16 cas dans la littérature française. Il est observé surtout chez les adultes jeunes : 50 % des cas ont de 15 à 25 ans selon PERNOD (94). Le plus jeune patient, rapporté par NADEAU, a 15 ans (86) et nous n'avons pas trouvé de forme pulmonaire chez l'enfant, isolée.

  Il ne présente pas de caractère particulier le distinguant de l'atteinte pulmonaire lors d'une forme disséminée. Isolé à son début, il le reste le plus souvent, se compliquant rarement d'autres localisations hormis la survenue d'un diabète insipide dans 15 % des cas (11). LICHTENSTEIN (73) insiste cependant sur la fréquence d'une localisation pulmonaire initiale dans les formes disséminées.

III - DEMARCHES DIAGNOSTIQUES

Les démarches aboutissant au diagnostic d'HISTIOCYTOSE X pulmonaire débutent avec une radiographie pulmonaire révélant une image anormale, généralement diffuse, dont les circonstances de découverte sont variables. Pour affirmer le diagnostic, la signature histologique, pulmonaire ou autre, est le plus souvent indispensable (86 % des cas français colligés) et seules des associations très évocatrices permettent de s'en dispenser (14 % des cas).

En pratique, cette image pulmonaire peut être observée dans trois situations.

A) Au cours d'une maladie connue.

Le malade est atteint d'une affection connue, affirmée, au sein de laquelle l'image pulmonaire peut s'intégrer : néoplasies, leucémies, radiothérapie à champs thoraciques...

Une HISTIOCYTOSE X pulmonaire peut ainsi apparaître secondairement alors que le diagnostic est déjà établi.

B) Associée à une atteinte méconnue :

Les lésions pulmonaires surviennent chez un sujet apparemment bien portant, et c'est un examen clinique complet, un interrogatoire précis qui permettent de reconnaître une lésion associée, ignorée ou oubliée : un nodule mammaire ou thyroïdien, des adénopathies, des troubles digestifs organiques... un diabète insipide, une tuméfaction ou des douleurs osseuses révèlant une lacune, une exophtalmie, des

.../...

lésions cutanées et muqueuses font discuter d'emblée une HISTIOCYTOSE X.

Dans ces deux premières situations, l'image pulmonaire est rapportée à l'affection connue ou établie par ailleurs si elle est compatible avec cette association. Cependant, cette attitude appelle quelques réserves car des associations "fortuites" sont possibles et on doit se garder de tout empressement diagnostique. Ainsi, dans le sujet qui nous intéresse, il peut être malaisé d'identifier ou d'écarter l'HISTIOCYTOSE X devant certaines associations, par exemple :

- HISTIOCYTOSE X associée à une tuberculose (36, 117,134) ou une silicose (124)
- un diabète insipide et une image pulmonaire diffuse en rapport avec une Sarcoïdose (39) ou une thésaurismose au poly-vinyl-pirrolidone lors du traitement d'un diabète insipide.(40)

C) Image pulmonaire isolée

Cette situation nous intéresse particulièrement, posant le problème d'une image pulmonaire isolée, comme dans notre observation.

Il est certain que l'HISTIOCYTOSE X n'est évoquée, en raison de sa faible fréquence qu'après l'élimination des diverses affections couramment rencontrées, au sein desquelles se dégage nettement la tuberculose

1) Tuberculose

- Elle réalise des images radiologiques parenchymateuses très variables (miliaire, nodulaire,

.../...

en masse, infiltrative, réticulo-nodulaire...), parfois associées à des adénopathies médiastinales, surtout chez l'enfant.

- L'interrogatoire précise si le malade a subi le B.C.G, avec ou sans succès, la date et le résultat du dernier test tuberculinique, une éventuelle primo-infection connue, la notion de contage ; on recherche la date de la dernière radiographie que l'on tentera d'examiner.

- l'examen clinique est souvent muet, notant parfois une hémoptysie.

- Les tests tuberculiniques n'ont guère de valeur diagnostique formelle en dehors d'un virage récent ; en effet, une tuberculose avérée peut évoluer avec des tests négatifs passagèrement (miliaire tuberculeuse en particulier).

- La recherche de B.K est essentielle ; elle se fait à l'examen direct ou après mise en culture systématique sur milieu de Lowenstein-Jensen ; elle porte sur : l'expectoration recueillie 3 jours durant, des tubages gastriques, sur le produit d'aspiration bronchique lors d'une bronchoscopie et sur l'expectoration recueillie durant 3 jours après cet examen ; <u>la présence de B.K signe quasiment la maladie</u>, alors que leur absence ne permet absolument pas de l'éliminer.

.../...

2) Sarcoïdose

- On distingue 3 stades radiologiques (118).

  stade 1 : ganglio-médiastinal isolé.

  stade 2 : images parenchymateuses miliaires, nodulaires, infiltratives, plus souvent bilatérales avec régression caractéristique des adénopathies médiastinales.

  stade 3 : fibrose pulmonaire diffuse ou images denses, conglomérées.

- l'examen peut mettre en évidence des lésions cutanées (lupus pernio, sarcoïde) ganglionnaires, osseuses (mains, pieds) une hépato-splénomégalie.

- la bronchoscopie permet une biopsie au niveau des L S D, L M, L S G.

- La négativation des tests tuberculiniques est très évocatrice ; ils sont négatifs dans 80 % des cas de Sarcoïdose (118).

- Le test de KWEIM : étude histologique après 4 à 6 semaines de l'aire d'injection de broyats d'adénopathie ou de rate sarcoïdiens.

- Le diagnostic repose sur l'étude histopathologique d'une lésion sarcoïdienne. L'absence de lésion aisément accessible peut conduire à une médiastinoscopie lors d'adénopathies médiastinales, voire à une biopsie pulmonaire chirurgicale.

.../...

3) Pneumoconioses

- Les aspects radiologiques sont très divers, et varient suivant l'agent responsable : punctiforme (pinhead) micro-nodulaire, nodulaire, réticulo-nodulaire, réticulaire, en masses parfois confluentes pseudo tumorales ; ils s'associent parfois à des images pleurales (pachypleurite, calcifications) à des adénopathies hilaires.

- L'élément capital est la notion d'empoussiérage et son type visant à reconnaître le ou les agents responsables ; cette notion n'est pas toujours évidente, et l'interrogatoire portant sur les conditions de travail apporte parfois des surprises.

- Les biopsies de muqueuse bronchique lors d'une bronchoscopie seront l'objet d'une étude histologique et toxicologique.

- L'analyse de l'expectoration permet de reconnaître certaines formations caractéristiques (corps asbestosiques, corps ferrugineux...).

- La biopsie pulmonaire chirurgicale est parfois nécessaire pour établir un diagnostic précis. L'identification des particules responsables à partir des éléments biopsiés se fait à l'aide de la micro-incinération aujourd'hui supplantée par des techniques nouvelles : microscope électronique à balayage ou par transmission, microanalyse par sonde électronique, diffractométrie.

.../...

- Nous en rapprocherons la maladie du "poumon" de fermier" qui donne un aspect micro-nodulaire parfois associé à une fine réticulation. Le diagnostic est affirmé d'une part par la survenue saisonnière d'épisodes aigus, d'autre part par l'existence de précipitines spécifiques ("anti-foin moisi" ou anti-actinomycète thermophile) qui décroissent cependant avec l'ancienneté de l'affection.

4) Cancers primaires ou secondaires :

- La radiographie révèle des images réticulaires ou réticulo-nodulaires volontiers confluentes, diffuses bilatérales.

- La bronchoscopie et les biopsies muqueuses donnent des résultats inconstants.

- La reconnaissance d'une tumeur maligne primitive permet d'en rapprocher les lésions pulmonaires.

- Ailleurs, une biopsie pré-scalénique, voire une biopsie pulmonaire révèleront le caractère tumoral de l'atteinte pulmonaire.

5) Hémopathies

- Lors d'une leucémie une adénopathie médiastinale s'observe dans 7 % des cas et il s'y associe parfois des images parenchymateuses réticulo-noculaires miliaires pures, pommelées.

- La maladie de Hodgkin associe parfois à des adénopathies médiastinales des lésions pulmo-

.../...

naires (nodulaire, infiltrative, réticulo-nodulaire...). Les problèmes ne se posent pratiquement que devant une forme médiastino-pulmonaire isolée, l'anergie tuberculinique fréquente orientant alors vers une Sarcoïdose ; cette dernière forme n'est établie qu'à l'aide d'une médiastinoscopie ou d'une biopsie chirurgicale pulmonaire.

Les maladies que nous allons rapidement passer en revue ci-dessous sont rares, voire exceptionnelles et leur recherche, en dehors d'éléments évocateurs n'appartient pas de façon systématique au bilan diagnostique habituel.

6) Viroses

- La radiographie peut montrer une image bilatérale pommelée de la base, hilifuge, ou micronodulaire; une adénopathie hilaire, une réaction pleurale sont possibles ;

- en fait le contexte est évocateur en période d'endémie, avec la survenue d'un syndrome grippal ;

- tous ces signes sont fugaces et disparaissent rapidement sans séquelles.

7) Fibroses primitives

- Elles réalisent des images réticulaires ou réticulo-nodulaires diffuses, bilatérales. Les formes évoluées donnent parfois un aspect de poumon en "rayon de miel".

.../...

- L'examen fonctionnel respiratoire, un hippocratisme digital orientent le diagnostic qui ne peut-être précisé qu'avec une biopsie pulmonaire chirurgicale.

- Les maladies de Hamman-Rich, de Scadding, de Walford-Kaplan sont classées essentiellement en fonction de données évolutives.

- L'identification de la pneumonie desquamative interstitielle de Liebow marque le début du démembrement de ces fibroses idiopathiques.

- Dans le cadre des fibroses pulmonaires, nous citerons les formes secondaires à une agression chimique ou médicamenteuse (Poly-vinyl-pirrolidone, Hexamethonium,Myleran, Cyclophosphamide), radiothérapie.

8) <u>Mycoses pulmonaires</u>

- Elles réalisent des images pulmonaires nodulaires, infiltratives, parfois pseudo-tumorales ou excavées ; l'association à des adénopathies hilaires est possible.

- La plus fréquente dans nos régions est l'Aspergillose, puis viennent les mycoses cosmopolites ; celles des continents américain et africain y sont rarement rencontrées.

- L'identification du champignon se fait sur milieu de Sabourraud à partir de l'expectoration, ou mieux, du produit d'aspiration bronchique.

- La recherche de précipitines spécifiques est essentielle ; ailleurs la réaction de déviation du complément est assez fidèle.

.../...

- Les réactions cutanées allergiques sont inconstantes et d'interêt diagnostique souvent discutable.

9) Maladies générales

- Collagènoses : Sclérodermie, Lupus erythémateux disséminé, Péri-artérite noueuse, Dermato- myosite, Polyarthrite rhumatoïde.

- Phacomatoses : Sclérose tubéreuse de Bourneville, Maladie de Recklinghausen, Maladie de Sturge-Weber.

- Elles peuvent réaliser des images pulmonaires diffuses, le diagnostic étant généralement affirmé par ailleurs.

D) La biopsie pulmonaire chirurgicale

La biopsie pulmonaire chirurgicale est un examen exceptionnel (77) nécessitant une thoracotomie, ce qui n'est jamais un acte mineur ; VOISIN (129) en établit d'ailleurs la mortalité à 1,6 % ; sa haute rentabilité diagnostique en fait un examen souvent essentiel, aux indications très précises, posées en fonction des valeurs fonctionnelles respiratoires ; on peut admettre les chiffres suivants comme lilites (d'après LE BRIGAND /67/)

C V : 1100 cc   Vent-max min: 30 l/mm

V E M S : 900 cc

Pa CO_2: en permanence à 50 mm Hg
Sa O_2: 84 %

.../...

Elle est pratiquée dans un service spécialisé sous anesthésie générale. Sauf cas particulier, elle est pratiquée à droite. L'incision est limitée (inférieure à 10 cm) au niveau du 3e ou 4e ou 5e espace intercostal droit, centrée sur la ligne axillaire moyenne, donnant accès à la grande scissure entre lobe moyen et lobe supérieur (77,96). Le lieu de biopsie sera volontiers précisé par l'histologiste présent (96).

L'examen macroscopique du poumon, précisé par la palpation, apprécie l'existence de bulles et de nodules, leurs volumes, la présence d'éventuelles adénopathies médiastinales (96).

Le parenchyme prélevé sera réparti en quatre fragments (96).

1) Etude histologique classique.
2) Etude en microscopie électronique.
3) Examen bactériologique avec mise en culture sur: milieu de Lowenstein
   milieu de Sabourraud
   gelose ordinaire.
4) Etude spécifique aux pneumoconioses : toxicologie, micro sonde électronique, diffraction des Rayons X.

L'étude des résultats des Biopsies pulmonaires chirurgicales confirme la faible fréquence de ses échecs et permet de mettre en évidence la fréquence non négligeable des histiocytoses X pulmonaires ainsi établies, qui représentent 7,7 % des lésions diffuses ainsi investiguées parmi les cas publiés en France, les séries étrangères importantes confirment d'ailleurs ces chiffres (124).

- SCADDING 5 Histiocytoses X sur 66 biopsies (7,5 %)
- GAENSLER 7 Histiocytoses X sur 106 biopsies (6,6 %)

.../...

ETUDE DES RESULTATS DES BIOPSIES PULMONAIRES PUBLIEES EN FRANCE

-:

AUTEURS	Nombre cas	Formes diff.	Hist.X	Tuberc.	B.B.S	Pneumo cariose	F I D	Tumeurs	Divers	Echecs
UZZAN 1971	53	51	6 *	2(4)	7	14(15)	11	4	4	3
MAIER 1971	31	31	1	3(4)	5	6(7)	7	2	3	4
VOISIN 1969	47	47	3	9(11)	2	9	1	5	12	6
TOTAL	131	129	10	14	14	29	19	11	19	13
%			7,7 %	10,9 %	10,9 %	22,5 %	14,7 %	8,5 %	14,7 %	10,1 %

* la présence d'organites caractéristiques de l'HISTIOCYTOSE X nous fait classer ici une observation, rangée parmi les pneumoconioses par les auteurs.

(1)les chiffres entre parenthèse correspondent à la totalité des affections observées, certaines observations étant classées ailleurs du fait d'une double atteinte.

La biopsie pulmonaire à l'aiguille de Jack préconisée par certains auteurs, présente l'avantage d'un acte simple mais par contre des accidents non négligeables la font pratiquer à proximité d'un centre de chirurgie thoracique, et les fragments prélevés sont minimes et altérés nécessitant un histologiste exercé ; PARIENTE a cependant mis en évidence des résultats satisfaisants. (92 bis)

Le plus souvent, devant une atteinte pulmonaire isolée la biopsie pulmonaire chirurgicale est pratiquée d'emblée (96).

Dans le cadre de l'HISTIOCYTOSE X pulmonaire chez l'adulte, elle tient une place capitale et l'étude des 50 cas francais colligés montre qu'elle est pratiquée dans 58 % des cas.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce pulmonaire s'appuie volontiers sur une bonne connaissance du dossier du malade (77).
Dès l'examen en microscopie optique, une étiologie précise est reconnue ou confirmée ; cependant l'identification histologique d'une histiocytose X peut s'avérer difficile, en particulier avec :

- <u>sclérose pulmonaire diffuse</u> : seule, la découverte de foyers de sclérose mutilante répondant à des cicatrices de nodules granulomateux, au milieu d'un aspect de fibrose pulmonaire diffuse systématisée, permet d'éliminer une sclérose primitive ; certains auteurs ont insisté sur le recours au microscope électronique dans ces formes (30,94)

- <u>pneumonie lipidique</u> : des lipophages mono ou plurinucléées groupés dans des lumières alvéolaires collabées peuvent paraître interstitiels ;

.../...

Les colorations spécifiques des fibres élastiques et réticuliniques permettent de les identifier (94).

- xanthomes pulmonaires ou pseudo tumeurs inflammatoires :
  - nodules d'origine non élucidée comportant un grand nombre d'histiocytes à cytoplasme spumeux ; ce sont des masses volumineuses et isolées dans un parenchyme pulmonaire par ailleurs normal, se distinguant par là d'un granulome éosinophile pulmonaire (94).

- ailleurs certaines lésions associées (tuberculose, silicose /117,124,134/) posent des difficultés particulières du fait de remaniements lésionnels.

Lorsque le diagnostic reste hésitant, le recours à un examen en microscopie électronique qui n'est certes pas systématique s'impose : la découverte des "structures originales" signent une histiocytose X, alors que leur absence n'élimine pas formellement le diagnostic. Le Pr CHRETIEN signale d'ailleurs qu'une nouvelle étude des lames, dès lors orientée, permet de retrouver des lésions spécifiques. (30).

E) Bilan lésionnel en face d'une HISTIOCYTOSE X reconnue :

Il comporte la recherche de chacune des lésions histiocytaires étudiées dans un autre chapitre, en s'aidant dans la mesure du possible de l'avis des spécialistes intéressés.

.../...

Ce bilan lésionnel est d'une grande importance, car il permet :

- d'appliquer un traitement local spécifique à certaines lésions (osseuses, muqueuses, diabète insipide...)
- d'émettre un pronostic de gravité.
- de suivre de près l'évolution de la maladie par des examens répétés.
- d'apprécier l'efficacité d'une thérapeutique.

IV - CADRE NOSOLOGIQUE

L'HISTIOCYTOSE X, est une maladie du Système Phagocytaire Mononucléaire, dont les principales formes cliniques furent longtemps décrites comme des entités pathologiques différentes. On doit à WALLGREN (133) en 1940 le premier pas vers l'unicité, BASSET et TURIAF (17) en 1965 y apportant une remarquable confirmation avec l'identification de granules intra-cytoplasmiques quasi-spécifiques de l'HISTIOCYTOSE X.

A) La théorie séparatiste , brièvement rappelée ici, repose sur une apparente dissemblance clinique et histologique entre les 3 affections (80,87).

1) Le Granulome Eosinophile Osseux est une affection localisée, bénigne, latente, spontanément curable de l'adulte jeune. La lésion est constituée par un granulome réticulé avec surcharge de cellules éosinophiles.

2) La Maladie de Letterer-Siwe est une maladie aigue, généralisée, diffuse, d'évolution presque constamment fatale, du très jeune enfant. C'est une réticulose non destructive " possédant les atypies et l'évolution irréversible de la réticulose histio-monocytaire dont elle serait une forme clinique " (CAZAL /88/). L'histologie montre une prolifération réticulo-histiocytaire diffuse sans surcharge lipidique.

.../...

3) La Maladie de Hand-Schuller-Christian présente une évolution chronique, de gravité variable mais modérée, atteignant l'enfant et l'adulte jeune. L'histologie révèle un granulome histiocytaire composé de cellules spumeuses surchargées en stérides.

B) La Théorie Uniciste est actuellement admise par la majorité des auteurs (7,44,72,87,89,133).

La description de formes de passages entre les 3 affections vues ci-dessus, dont la première nous paraît remonter à Hand, a été confirmée par l'étude microscopique.(59)

L'histologie montre une même prolifération d'histiocytes anormaux à noyaux tourmentés, dont l'activité macrophagique dénonce l'origine histiocytaire, conjointement , cellules éosinophiles et surcharge graisseuse sont contingentes et liées au stade de l'affection (WALLGREN /133/). Il est impossible de distinguer une lésion osseuse destinée à rester solitaire, d'une autre faisant partie d'un ensemble plus riche (NEZELOF et GUIBERT /88/).

En microscopie électronique, la présence de structures originales établie depuis 1965 dans les différentes formes cliniques d'HISTIOCYTOSE X, et au sein de ses différentes localisations confirme son caractère entier (16, 17, 101...)

C) L'HISTIOCYTOSE X entre dans le cadre des maladies du Système Phagocytaire Mononucléaire (M.P.S : Mononuclear Phagocyte System des auteurs anglo-saxons /125/) Ce nouveau patronyme remplace désormais (Conférence de Leiden en 1969) celui de Système réticulo-endothélial établi par

.../...

Aschow en 1924 (32). de récentes études (126) sur l'évolution dynamique des cellules ayant permis d'en élargir le cadre aux monocytes. En effet, "les ressemblances frappantes des phagocytes mononucléaires de la moelle, du sang périphérique et des tissus, en ce qui concerne leur morphologie, leur origine (leur cinétique) et leur fonction justifient que l'on groupe ces cellules dans le Système Phagocytaire Mononucléaire" (VAN FURTH /126/).

Les cellules de ce système se présentent comme :

- des éléments de grande taille (10 à 25 μ)
- à activité phagocytaire et pinocytaire très intense.
- à noyau irrégulier, dont la chromatine est fine comme "peignée", présentant généralement un nucléole,
- au protoplasme abondant, peu colorable, homogène semé de fines granulations.
- mitochondries, lysosomes, et vésicules intracytoplasmiques sont plus abondants dans les macrophages tissulaires (125).

Les fibroblastes, les cellules endothéliales, réticulaires, dendritiques en sont exclues (32,125).

Le marquage cellulaire par la thymidine tritiée a permis d'établir que l'origine des macrophages se situe dans la moelle osseuse et l'on évalue à 2 % seulement le nombre de macrophages nés in-situ (VAN FURTH /126/). Le Système Phagocytaire Mononucléaire, paraît aujourd'hui indépendant des lignées lymphocytaires et polynucléaires ; il se présente ainsi (125) :

.../...

cellule souche ↓ Promonocyte ↓ Monocyte	Moelle osseuse
↓ Monocyte	sang, lymphe
↓ Macrophage	tissus

Les macrophages ont une large répartition dans l'organisme, où la forme circulante est représentée par le monocyte (125) :

- tissu de soutien : histiocyte
- cellules de Küpffer
- macrophages alvéolaires (poumons)
- rate : macrophages fixés et libres
- ganglions lymphatiques : macrophages fixés et libres
- moelle osseuse : macrophage
- cavités séreuses : péritoine, plèvres
- tissu osseux : ostéoclaste
- système nerveux : microglie

L'appartenance à ce système des macrophages fixés, des ostéoclastes, des cellules de la microglie est vraisemblable, sans être encore établie avec certitude (125).

Le devenir de ces cellules est encore inconnu , leur durée de vie allant de 20 à 60 jours (126).

Leurs fonctions sont nombreuses :

- rôle "antixènique" ou capacité de fixer des particules étrangères et nuisibles situées dans le sang, la lymphe et les tissus (32).

.../...

- rôle de défense de l'organisme :

    - captant les germes lancés dans la circulation.
    - migrant rapidement dans une région siège d'une agression.
    - intervenant dans l'immunité non spécifique (112)
    - stimulant les lymphocytes compétents par l'intermédiaire des catabolites du matériel phagocyté (125)

- rôle hémato-poïétique et dans l'hémocathérèse, détruisant les leucocytes vieillis, participant à l'hémolyse physiologique des hématies (32)

- rôle dans les métabolismes du fer, des lipides, mais aussi des glucides, des protides, du calcium (32)

D) Classification des maladies du Système Phagocytaire Mononucléaire (32)

Les différentes formes cliniques de L'HISTIOCYTOSE X, du fait de leur individualisation y trouvaient différentes positions que nous discuterons, en envisageant également la situation actuelle de la maladie.

1) Les affections non-malignes où le Système Phagocytaire Mononucléaire n'est pas toujours seul engagé.

.../...

a) Affections réactionnelles :

- inflammatoires non spécifiques d'origine infectieuse, irritative, allergique, voire idiopathique.

- inflammatoires spécifiques évoquant en général leur origine : tuberculose, miyagawanellose (Maladie de Nicolas-Favre), rickettsiose, Maladie d'Osler, mononucléose infectieuse.

- parasitaire : paludisme, leishmaniose, trypanosomiase.

b) Maladies autonomes :

- Mastocytoses cutanées
- Sarcoïdose
- le granulome éosinophile osseux se situait dans ce cadre.
- Les conceptions actuelles de l'HISTIOCYTOSE X, la font inclure ici : maladie sans étiologie reconnue mais caractérisée par la prolifération d'histiocytes pathologiques (94,133). Cependant, en l'absence de données étio-pathogéniques certaines, cette situation doit être affirmée avec réserves.

c) Réticuloses avec surcharge lipoïdique.

Maladies génétiques, rares caractérisées par la substance lipidique en dépôt dans le cytoplasme des macrophages : la maladie de Gaucher (cérébrosides) , la maladie

.../...

de Niemann-Pick (sphingo-myéline) les xanthomatoses (stérides). La Maladie de Hand-Schuller-Christian dont la surcharge cytoplasmique en stérides (en fait liée à la sénéscence cellulaire) l'intégrait dans ce dernier groupe.

2) Les affections malignes

- réticulo-sarcome
- Maladie de Hodgkin
- Sarcome d'Ewing
- Maladie de Kaposi
- Mycosis fongoïde
- Leucose à monocyte
- Réticulose histio-monocytaire

La Maladie de Letterer-Siwe était incorporée dans ce cadre, proche de la réticulose histio-monocytaire dont elle ne serait qu'une forme clinique pour certains auteurs (80). Bien que présentant de nombreux points communs (diffusion polyviscérale, prolifération réticulo-histiocytaire, anomalies cyto-nucléaires, l'évolution sévère, ces deux affections diffèrent très nettement et fondamentalement (NEZELOF et GUIBERT /88/)

- La Maladie de Letterer-Siwe présente des lésions osseuses, cutanées dermo-épidermiques maculo-papuleuses, pulmonaires, parfois des cellules pathologiques dans la moelle osseuse, sans passage dans le sang; Elle est parfois amendable. l'aspect histologique est polymorphe, les cellules pathologiques subissent des métamorphoses et gardent leur activité phagocytaire.

.../...

- La réticulose histio-monocytaire est dominée par l'hépato-splénomégalie, la fièvre, l'abondance de cellules pathologiques dans la moelle osseuse et leur passage fréquent dans le sang. Les lésions osseuses sont exceptionnelles, l'éruption cutanée est purpurique ou nodulaire, d'apparence tumorale. La prolifération cellulaire est monomorphe d'aspect tumoral. Son évolution est constamment fatale.

Dans ce groupe des formes malignes, se situe également l'exceptionnelle Réticulo-endothéliose familiale avec éosinophilie sanguine, décrite initialement par OMMEN (51). Elle est très proche de la Maladie de Letterer-Siwe, par certaines manifestations (cutanées, muqueuses, ganglionnaire, hépatique, histologique), mais s'en distingue par son caractère familial, l'augmentation des polynucléaires éosinophiles circulants (30 à 50 %) et l'absence de lésion osseuse ou pulmonaire. Son évolution est constamment fatale en quelques mois (8,51).

V - DONNEES ACTUELLES

A) Pathologie

L'HISTIOCYTOSE X apparait actuellement, comme une entité pathologique se manifestant sous diverses formes cliniques. Quasiment toutes les localisations histiocytaires sont aujourd'hui identifiées et nous avons étudié par ailleurs leurs descriptions ; certaines, par leur caractère exceptionnel (péricardite, pleurésie, thyroïde, pancréas, système nerveux...) pourront cependant voir leurs approches se préciser.

Aussi, insisterons-nous à nouveau sur l'intérêt, qui nous paraît essentiel, d'investigations complètes et répétées devant toute localisation histiocytaire.

B) Histologie

Sur le plan histologique, l'HISTIOCYTOSE X est caractérisée par la prolifération d'histiocytes pathologiques, présentant des caractères morphologiques particuliers, formant le granulome histiocytaire (133,87). Différentes études ont d'abord établi que la surcharge lipidique (cholestérides) des cellules histiocytaires est un signe de sénescence cellulaire, non obligatoire, qui ne traduit pas une dyslipoïdose primitive (WALLGREN /133/), plus récemment, on n'a pas pu mettre en évidence de différence entre les métabolismes des histiocytes normaux de la moelle osseuse et des histiocytes pathologiques d'une lésion costale (PERIE /93/)

.../...

La microscopie électronique a apporté un élément capital en 1965 où BASSET et TURIAF (17) identifient dans le cytoplasme des histiocytes anormaux des structures caractéristiques dont l'origine n'est pas encore établie. Des structures identiques avaient déjà été décrites en 1961, par BIRBECK (19) dans les cellules de Langerhans de la peau ; aucun rapport n'a pu être établi entre ces cellules et les mélanocytes de la peau dont elles paraissent se rapprocher, de même qu'entre les grains mélaniques et les "granules de Langerhans" ("Langerhans' bodies") (BREATHNACH (20). La parenté structurale avec les granules de l'HISTIOCYTOSE X, n'a pas encore reçu d'explication, aucune hypothèse n'est encore émise.

C) Etiologie

La découverte de ces granules représente une clef, dont il est difficile de trouver la serrure et "l'étiologie de l'HISTIOCYTOSE X est parfaitement mystérieuse" (NEZELOF /87/). Différentes hypothèses étiopathogéniques ont été émises, sans qu'aucune n'aît encore reçu de confirmation.

1) La première en date, évoquée par LICHTENSTEIN (72) en 1953, alors que depuis longtemps quelques auteurs supposaient une origine infectieuse (1,133) implique un virus, d'un type jusqu'ici inconnu (16) ; la structure hélicoïdale du centre des granules va en ce sens (16,119) mais leur agencement en lamelles (14,122) l'absence d'acide nucléique (A.R.N ou A.D.N) dans leurs composants, l'absence d'anticorps spécifiques, l'absence de pouvoir cytopathogène en culture ou par transmission à l'oeuf embryonné ou à l'animal (14) vont à son encontre.

.../...

D'autre part, la description de formes congénitales (3,78,101) entraînerait que l'on admette l'existence de porteurs sains ou de formes inapparentes (les mères des enfants), ce qui n'est d'ailleurs pas un obstacle.

2) Les granules seraient l'aspect cristallisé de substances lipo-protéiques intra cytoplasmiques ; les descriptions de tels cristaux connus montrent cependant des dimensions variables et irrégulières, contrastant avec la constance du granule (14).

3) Un produit de sécrétion susceptible de se dissoudre ou de disparaître hors de la cellule, pourraît prendre un tel aspect (14).

4) On envisage également des organites intracellulaires différenciés en vue d'une fonction définie qui reste à établir (PERIE /93/).

5) Il est généralement admis que ce n'est pas une maladie familiale (7,31,87), mais JUBERG (65) étudiant 7 publications portant sur des jumeaux atteints (mono ou dizygotes) évoque la possibilité de caractères génétiques permettant l'apparition d'une HISTIOCYTOSE X. Cependant, NEZELOF (87) met en doute le diagnostic de Maladie de Letterer-Siwe chez des jumeaux, rapprochant les formes publiées de la lympho-histiocytose familiale.

.../...

6) BASSET et NEZELOF (15) évoquent en 1969 l'hypothèse d'une diffusion quasi-tumorale des cellules de LangerHans ; elle présente aujourd'hui un interêt nouveau en face des conceptions dynamiques du Système Phagocytaire Mononucléaire (125) qui mettent en évidence la grande mobilité de ses éléments cellulaires (126).

Il apparaît donc que le terme d'HISTIOCYTOSE X proposé par LICHTENSTEIN (72) et qui traduit l'existence de "recherches actives" reste aujourd'hui d'actualité. La pathologie et l'histologie en sont bien connues, mais aucun élément ne permet encore de trancher avec certitude en faveur d'une étiologie infectieuse, métabolique ou tumorale.

VI - ATTITUDE THERAPEUTIQUE

Nous distinguerons nettement deux chapitres : d'une part le traitement spécifique d'une lésion localisée dont la réussite dépend essentiellement de celle-ci, d'autre part le traitement général des formes diffuses et viscérales où nous rapportons les résultats du Chlorambucil dans une HISTIOCYTOSE X pulmonaire isolée.

A) Traitement des lésions localisées

1) Pulmonaire

Le pneumothorax cède le plus souvent après une ou plusieurs exsufflations, voire une aspiration continue ; cependant, certaines formes sévères par la gravité du tableau réalisé (9) ou la fréquence des récidives (10) peuvent conduire à une thoracotomie pour symphyse pleurale ; d'ailleurs WEISS cité par BARIETY (10) pratique systématiquement une pleurectomie pariétale lorsqu'une thoracotomie est décidée (biopsie pulmonaire par exemple).

Si la fonction respiratoire le permet, les systèmes bulleux subissent une résection avec capitonnage classique ; ailleurs, les bulles les plus volumineuses sont simplement ouvertes et draînées jusqu'à obtenir un retour à la paroi (94) ; les adhérences pulmonaires sont libérées (94).

L'insuffisance respiratoire chronique nécessite les soins et les traitements indiqués suivant son évolution : mesures préventives (vaccinations, profession), kinésithérapie, antibiotiques, corticoïdes, voire oxygénothérapie et assistance ventilatoire dans les cas graves.

.../...

L'institution d'un traitement général (86,94) est discutée, en particulier par TURIAF (117).

2) Osseuses

Chirurgie (83,100,136) par curetage osseux et greffon, radiothérapie (7,73,100) ne dépassant pas 1500 roentgens par champ, possédent leurs indications propres, parfois complémentaires.

Une localisation vertébrale évolutive nécessite une immobilisation platrée ; une greffe est nécessaire dans certains cas, permettant alors une étude histologique (100).

3) Diabète insipide

La radiothérapie sur l'hypophyse est sans effet (7). Il relève des extraits de post-hypophyse en prise nasale (7,31)

4) Cutanées et muqueuses

Dans les éruptions diffuses, antibiothérapie générale et antiseptiques locaux sont parfois nécessaires. Les formes localisées, ulcérées, réagissent bien à la radiothérapie, parfois associée à la chirurgie. (7,42)

Elles sont nettement et précocément influencées par les diverses thérapeutiques générales expérimentées (69,85,94,101).

5) Otite

Chirurgie et radiothérapie donnent de bons résultats (7,62).

B) Traitement général

Il trouve ses indications dans les formes diffuses et mono-viscérales, le granulome eosinophile osseux isolé, ne nécessitant qu'un traitement local. Son efficacité est appréciée à l'aide d'examens itératifs cliniques (la peau, les muqueuses, dont la réponse est souvent précoce, mais aussi le foie, la rate, les adénopathies...) radiologiques (poumons, os lésés) et biologiques.

Divers facteurs rendent les études thérapeutiques malaisées.

- l'évolution capricieuse et imprévisible de la maladie, parfois spontanément curable, ou évoluant sous traitement vers la mort.
- l'absence de critères de guérison ou d'évolutivité latente.
- l'étroitesse des séries publiées et la variation de leurs données ne permet pas d'étude statistique précise.

1 - Les différentes drogues utilisées entraînent une pathologie iatrogène non négligeable, d'où l'attitude difficile du thérapeute hésitant à prescrire un traitement "agressif" d'une efficacité incertaine dans une maladie chronique qui présente des guérisons et des stabilisations spontanées (94,136). Les formes aigues par leur sévérité, imposent un traitement (80,85,101).

Nous allons rapidement revoir les différents médicaments expérimentés qui ont certes des éléments positifs à leur actif.

a/ Les corticoïdes : (7,69,86,87,89,94)

Ils furent les premiers utilisés, à la

dose de 2 mg/kg/jour au début ou lors d'une poussée évolutive, puis 1mg/kg/jour lorsque la V.S est subnormale, voire en discontinu (100).
NEZELOF préconise un traitement systématique de 24 à 30 mois.
Les complications d'une corticothérapie au long cours ne sont certes pas négligeables (7,78) et une couverture antibiotique est conseillée par ROSSIER (100).
Leur activité n'est pas régulière comme le soulignent certains auteurs (22,117).

b/ Les anti-mitotiques :

Ils présentent des accidents communs qui consistent en une toxicité pour la moelle osseuse, des accidents de surinfection ; ils sont contre-indiqués lors d'une grossesse et entraîneraient un risque de tératogénèse chez les sujets masculins traités. On souligne depuis peu la fréquence de tumeurs malignes de type lympho-réticulaire chez des sujets soumis à un traitement immuno-dépresseur au long cours. (138).

- Sulfate de Vimblastine ou Vincaleucoblastine "VELBE" (80,101,112 bis,136,114).
  Injections intra-veineuses hebdomadaires de 0,2 à 0,5 mg/kg/ à doses progressives.
  Son efficacité semble actuellement établie par de nombreuses publications, en particulier dans les formes aigues de l'enfant (100) ou une amélioration peut être observée dès le 2ème mois.

.../...

Il peut entraîner une leucopénie (N F S et plaquettes hebdomadaires) réversible à l'arrêt du traitement, une alopécie, une diarrhée.

- Anti-purine : "Purinethol" (46,100) :
  2 à 5 mg/kg/jour.
  Une étude portant sur des localisations osseuses chez l'enfant aurait montré des résultats favorables (46,100) mais inconstants.
  La tolérance en fut excellente, mais un contrôle hématologique est de règle.

- anti-folique : "METHOTREXATE" (100,136) :
  0,1 mg/kg/jour tous les jours, puis 3 à 5 jours par semaine. La surveillance portant sur l'état des muqueuses, la moelle osseuse, le sang, les reins, le foie.

- Plus récemment, furent essayés le Sulfate de Vincristine : ("ONCOVIN") et le cyclophosphamide ("ENDOXAN"), mais les résultats observés n'ont pas permis de mettre en évidence d'élément significatif (46,112 bis).

- le Chlorambucil : "CHLORAMINOPHENE" (80, 100):
  0,1 à 0,2 mg/kg/jour.
  Un risque leucopénique nécessite un contrôle sanguin bi-mensuel. Une aménorhée est quasi-constante durant le traitement,

.../...

de même qu'une azoospermie (sans modification du volume de l'éjaculation ni du nombre de formes anormales de gamètes) le plus souvent transitoire mais parfois définitive est fréquente chez l'homme (99). Ces manifestations cèdent le plus souvent à l'arrêt du traitement.
D'autre part, ZITTOUN rapporte récemment le cas d'un lympho-sarcome du grêle chez une femme après une dose totale de 8 g de Chlorambucil (138). Néanmoins, le Chlorambucil reste une drogue mieux tolérée que les autres anti-mitotiques et moins contraignante.

2 - Attitudes thérapeutiques

a/ L'efficacité thérapeutique est diversement appréciée par les différents auteurs et le choix du traitement ne peut être que personnel à chaque médecin à travers sa propre expérience. Certains observent un prudent refus (117), d'autres renoncent aux antimétabolites dangereux, pour ne faire appel qu'aux corticoïdes (87). Actuellement, on tend à associer les différentes drogues entre elles de façon variable (46, 80, 89, 100, 136).

b/ Situation du traitement par le Chlorambucil

Sur les directives du Professeur CHRETIEN, notre malade a été traité par 2 comprimés de Chlorambucil par jour. Il n'existe pas à notre connaissance d'autre publication d'HISTIOCYTOSE X pulmonaire isolée ainsi traitée. L'évolution chez ce malade a été favorable, entraînant une régression très nette des images pulmonaires après 6 mois et demi de traitement.

.../...

Dans une autre observation non publiée, dans le Service du Professeur CHRETIEN, le traitement par le Chlorambucil a été suivi d'une guérison des lésions muqueuses et une stabilisation des lésions osseuse (crâne) et pulmonaire.

Le traitement doit être poursuivi tant que la maladie paraît en évolution contrôlé par l'examen régulier, mensuel portant sur les lésions aisément accessibles (cutanées, muqueuses, osseuses ...) l'image pulmonaire, la biologie. L'arrêt en est justifié par une apparente guérison ou stabilisation des lésions ; la surveillance sera néanmoins poursuivie ultérieurement, des phénomènes de rebond étant signalés à l'arrêt du traitement.

Ces éléments ne permettent cependant pas de conclure à une action certaine du Chlorambucil, ce qui nécessiterait une étude contrôlée sur plusieurs cas. Mais, il est intéressant de rapporter que dans notre observation d'HISTIOCYTOSE X pulmonaire isolée, le Chlorambucil paraît avoir entraîné une régression des images pulmonaires.

VII - PRONOSTIC

Nous avons déjà étudié l'évolution des différentes formes cliniques d'HISTIOCYTOSE "X", classées à postériori dans les formes aigues ou chroniques, isolées ou diffuses, voire chacune successivement, et les grandes variations de l'avenir d'un malade pour une même forme de la maladie. En fait, le problème du médecin devant une HISTIOCYTOSE X, reconnue et explorée est celui du pronostic, c'est à dire sur quels arguments présager à ce moment, de l'évolution ultérieure (88), et comment corriger ces données d'après les éléments observés.

A) Eléments du Pronostic

- L'âge des malades constitue sûrement l'élément pronostique le plus important (7,89) : "plus le malade est jeune, plus l'affection est sévère et s'exprime complètement" (NEZELOF /87/). L'apparition d'un granulome éosinophile osseux avant deux ans, annonce presque toujours une forme grave et diffuse ; après 4 à 5 ans, il restera volontiers isolé (88). Cette appréciation grossière ne reflète que la majorité des cas (78) et ne peut être érigée en système (OBERMAN /89/) ; en effet, on connaît des formes aigues du nourrisson qui guérissent (88, 89 101), des granulomes éosinophiles osseux survenus avant 2 ans qui restent isolés (73,88), des formes aigues survenues à un âge plus tardif (44,89), PERROT en rapporte récemment un cas (95) chez un homme de 70 ans. Par contre, la durée de l'évolution est indépendante de l'âge (88).

.../...

- Le sexe masculin est plus fréquemment atteint sans qu'une plus grande gravité de la maladie y soit observée (88). TURIAF insiste même sur la plus grande gravité d'une localisation pulmonaire chez la femme (117).

- L'aspect clinique et radiologique des lésions, l'histologie (anomalies nucléaires, mitoses, surcharge cytoplasmique) n'ont aucune signification. Cependant, des lésions histologiques à prédominance histiocytaire ou granulomateuse sont le plus souvent contemporaines de poussées évolutives, alors que les formes quiescentes présentent volontiers des lésions xanthomateuses ou xantho-granulomateuses (87,89).

- Les localisations osseuses dont le nombre n'a aucune valeur pronostique, tant locale que générale (88), peuvent entraîner certaines complications du fait de leur situation que nous reverrons (47). Généralement, un granulome éosinophile osseux isolé et qui le reste, guérit après un temps variable, parfois même sans traitement (88), ce qui en fait une lésion bénigne au pronostic constamment favorable, ayant une place bien particulière dans l'HISTIOCYTOSE X. Le caractère fâcheux d'une otite avec nécrose mastoîdienne signalé par NEZELOF et GUIBERT (88), ne semble pas régulièrement retrouvé. (7,62,89).

.../...

- Une atteinte pulmonaire est volontiers présente dans les formes sévères de l'enfant (80,87) ; par contre, chez l'adulte on doit être plus nuancé (7,117) comme nous l'avons vu ci-dessus.

- Une atteinte du système nerveux central annonce une issue fatale dans l'année suivante (76,103).

- Les signes généraux (amaigrissement, fièvre hyperleucocytose, accélération de la vitesse de sédimentation, hyper-alpha-2-globuline), altérés au cours des poussées évolutives ne sont que des témoins, sans valeur pronostique.(87,78).

- Une anémie marquée, une leucopénie, une thrombopénie (en l'absence de traitement myélotoxique) sont de fâcheuse augure.(7,88). Une hépato-splénomégalie (89), de volumineuses adénopathies (73,87), signent des formes sévères.

- L'apparition d'un ictère, d'un purpura, d'ecchymoses, d'oedèmes, d'ascite, d'histiocytes pathologiques dans la moelle osseuse, traduisent une forme le plus souvent mortelle à brève échéance.(59,65,88,89,133)

- La durée évolutive ne peut reposer sur aucun élément avec précision (87), et seule une notion de gravité sera retenue. Une issue brève (parfois quelques semaines) se fait vers la guérison (88,89) ou vers le décès (7,59,80) dans quelques cas, alors que

.../...

d'autres resteront plus ou moins évolutifs, voire stabilisés durant plusieurs années (7,121) ; enfin, on observe des récidives de nombreuses années après la première manifestation, sans que rien ne permette d'en prévoir la survenue.(42,117,92).

B) Lésions séquellaires

- L'HISTIOCYTOSE X peut entraîner des séquelles propres à chaque localisation, ne dépendant pas directement de l'évolution générale de la maladie.

  - platispondylie (29,48), compression ou section médullaire (88,89).
  - déformation osseuse (7,88)
  - diabète insipide (31,59,107)
  - surdité (88), cécité (85,105)
  - retard staturo-pondéral (7,78,88)
  - syndrome adiposo-génital (76,107)

C) Les formes pulmonaires :

Leur pronostic ne peut également reposer sur des éléments précis, et seules différentes remarques retiennent notre attention :

- Les localisations pulmonaires isolées à leur début tendent le plus souvent à rester solitaires (11,72)

- L'évolution générale des lésions ne permet pas de distinction pronostique entre les formes isolées et celles intégrées dans un ensemble plus riche (117), dans les formes chroniques tout au moins.

- Le granulome éosinophile pulmonaire paraît se manifester avec une plus grande gravité chez la femme (117).

.../...

- D'une façon globale, sans en connaître les facteurs déterminants, l'évolution s'établit ainsi dans les formes isolées (d'après COURY /35/).

  . stabilisation prolongée ou régression spontanée des anomalies radiologiques : 40 à 50 % des cas.

  . guérison définitive : 10 à 20 % des cas.

  . évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique : 20 à 30 % des cas.

  . Le pneumothorax se rencontre dans 25 à 30 % des cas (117) et alors il récidive 2 fois sur 3.(11)

- Il apparaît ainsi que l'HISTIOCYTOSE "X" pulmonaire est une maladie grave (117) dont l'évolution imprévisible peut être sévère ; il importe donc de la traiter (94). Malheureusement, il n'existe pas de schéma thérapeutique établi et nous apportons ici une observation personnelle, où la régression des signes sous traitement peut représenter un élément de travail pour d'autres études.

D) Influence du Traitement

Le pronostic des formes traitées ne repose pas sur des études statistiquement valables et exploitables (7,94,117). Les diverses tentatives thérapeutiques publiées ont à leur actif des succès indiscutables comme les corticoïdes (7,94) le Methotrexate (136), et le sulfate

.../...

de Vinblastine (80,100,101,136) qui paraît le plus régulièrement actif. Le CHLORAMBUCIL utilisé dans notre observation présente des résultats intéressants, mais qui ne semblent pas s'être reproduits de façon constante. (80,100,136).

VIII - A D D I T I F

-:-:-:-:-:-

Un élément nouveau et important est récemment venu se joindre au dossier de notre patient : L'existence d'une localisation appendiculaire de l'HISTIOCYTOSE X. Nous en rapportons ci-dessous un résumé que nous devons au Dr RONAT (Centre Hospitalier de Poissy).

Le 23 janvier 1973, apparition brutale d'un syndrome abdominal aigu : L'abdomen est souple et on retrouve un point douloureux dans la fosse iliaque droite, et au toucher rectal ; il n'existe pas de signe fonctionnel digestif, et la biologie montre :

G.R : 4 080 000
G.B : 14 700
Neutro : 61 % - Eosino: 1 % - Baso: 1 %
Lymphocytes : 32 % - Monocytes : 2 %
V.S : 37/67

Le diagnostic d'appendicite aigue est retenu et l'intervention est pratiquée par le Dr RONAT le 25 janvier, révèlant un appendice très inflammatoire.

Les suites opératoires sont simples, cependant marquées par une asthénie sensible.

La radiographie pulmonaire pratiquée montre une régression encore accentuée des images pulmonaires avec un aspect de grossière réticulation.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire est effectué par le Dr ISIDORE qui évoque une réticulose. Le Pr CHRETIEN confirme ce diagnostic : localisation appendiculaire de l'HISTIOCYTOSE X. Une étude en microscopie électronique ne put malheureusement être réalisée.

.../...

C'est à notre connaissance, la première description faite après appendicectomie. Cette localisation est pourtant déjà relevée par OBERMAN lors d'un examen nécropsique (89). Les formes digestives sont d'une façon générale exceptionnelles, cliniquement silencieuses et les seules observations publiées furent des découvertes post-mortem (7,89)

Sans revenir sur l'interêt de l'examen histologique après appendicectomie, cette observation conduit à diverses remarques :

1) La surveillance prolongée de tout sujet porteur d'une HISTIOCYTOSE X, auprès duquel, il faut insister pour être prevenu de toute manifestation pathologique, et particulièrement s'il doit subir une intervention chirurgicale. En effet, la variété des lésions, l'existence d'atteintes "non classiques" incitent à une attitude circonspecte avec une étude histologique, de l'éventuelle pièce d'exérèse, se réservant la possibilité d'une microscopie électronique.

2) L'identification fortuite de cette appendicite histiocytaire permet, outre d'en établir la réalité, de poser le problème de sa fréquence réelle.

3) Dans le cadre de notre observation, la pathogénie de l'atteinte appendiculaire reste à établir.
- rechute après l'arrêt du traitement.
- poursuite de l'évolution à bas bruit de la maladie, alors que les lésions pulmonaires et la biologie sont stables.
- le rôle du traitement immuno-dépresseur dans l'éclosion de cette localisation.
- le rapport avec les Histiocytoses digestives.

La découverte de cette localisation appendiculaire nous paraît représenter un élément important dans l'HISTIOCYTOSE X, qui demeure plus que jamais une maladie d'actualité.

C O N C L U S I O N

-:-:-:-:-:-:-:-

L'HISTIOCYTOSE X est une maladie du Système Mononucléaire Phagocytaire, dont le grand polymorphisme fut longtemps un obstacle à la reconnaissance de son unité. Le granulome Eosinophile osseux, la Maladie de Letterer-Siwe, et la Maladie de Hand-Schuller-Christian autrefois considérées comme des entités distinctes, n'en représentent plus aujourd'hui que des formes cliniques.

L'identification d'une HISTIOCYTOSE X pulmonaire isolée, dans le cadre d'une pratique pneumologique courante comme dans l'observation présentée, met en valeur une fréquence de l'affection dont les 50 cas français colligés traduisent mal la réalité. La mise en évidence tardive d'une atteinte appendiculaire alors que les lésions pulmonaires paraissaient stabilisées confère une grande originalité à cette observation, la première à notre connaissance.

A côté des manifestations histiocytaires bien connues (osseuse, cutanée, oculaire, auriculaire, pulmonaire, endocrinienne...) il importe de bien connaître les caractères des autres atteintes plus rares. Leur identification et leur surveillance sont d'un interêt diagnostique, thérapeutique et pronostique souvent capital.

Les localisations pulmonaires chez l'adulte de l'HISTIOCYTOSE X posent un problème diagnostique difficile, en particulier dans les formes isolées. La signature histologique en est l'élément essentiel, et la biopsie pulmonaire chirurgicale s'avère souvent nécessaire. Un bilan lésionnel complet succède alors à la découverte d'une HISTIOCYTOSE X.

.../...

La situation nosologique de l'HISTIOCYTOSE X est malaisée à définir dans le cadre des maladies du Système Mononucléaire Phagocytaire où le polymorphisme et la diffusion des atteintes sont la règle. L'absence de données étio-pathogéniques certaines, malgré l'apport capital de la microscopie électronique ne permet d'ailleurs pas de se prononcer avec certitude sur cette situation.

Les données thérapeutiques opposent les résultats locaux généralement satisfaisants obtenus par la chirurgie ou la radiothérapie, aux résultats parfois indiscutables, mais difficiles à codifier des traitements généraux. L'action favorable du Chloraminophène sur des lésions pulmonaires est intéressante à considérer dans l'observation étudiée ; cependant la découverte ultérieure d'une atteinte appendiculaire histiocytaire impose quelques réserves.

L'avenir d'un sujet porteur d'une HISTIOCYTOSE X est très variable. La gravité chez le jeune enfant et le mauvais pronostic de certaines manifestations souffrent de nombreuses exceptions. L'évolution, capricieuse chez un même sujet, et d'un sujet à l'autre, caractérisent la maladie. Les lésions pulmonaires n'échappent pas à cette règle.

Cette étude est une approche des connaissances actuelles sur l'HISTIOCYTOSE X, qui conserve de nombreuses inconnues malgré les considérables acquisitions faites depuis la première description de HAND, il y a 80 ans.

-:-:-:-:-:-:-:-

BIBLIOGRAPHIE

-:-:-:-:-:-:-

1 - ABT (A.F.),DENNENHOLTZ(E.J.) : Letterer Siwe's disease ; spleno-hepato megaly associated with widespread hyperplasia of nonlipoid-storring macrophages ; discussion of so called reticulo-endotheliosis.
Am J Dis child : 1936,51 : 499-522

2 - ADAMS (P), KRAUS (J F) : Eosinophilic granuloma : an usual case with involvement of the skin, lungs and kidneys.
Arch Dermat and Syph : 1950,61 : 957-70

3 - AHNQUIST (G), HOLYOKE (JB) : Congenital Letterer Siwe's disease (reticulo-endotheliosis) in a term stillborn infant.
J Pediat : 1960,57 : 897-904

4 - AMSLER (R) : Deux cas d'Histiocytose X à forme pulmonaire. Considérations cliniques et même médico-légales.
Gaz Med France : 1970,77 : 1481-9

5 - ARAGONES (J.M.), OLIVEIRAS (L), OBACH (J), LEY (A) Jr, BADRINAS (F), JACAS (R) : Aspects neurologiques de l'Histiocytose X.
Rev. Neurol, 1971,124 : 473-8

6 - AULD (D) : Pathology of eosinophilic granuloma of the lung.
AMA. Arch Path : 1957,63 : 113-31

7 - AVERY (M E), Mc AFFEE (J G), GUILD (H G) : The course and prognosis of reticulo-endotheliosis. A study of forty cases.
Am J Med : 1957,22 : 636-52

8 - BACH (C), LARREGUE (M), QUILLARD (J), LANDRIEU (P) : Dermatose eczématiforme néonatale avec éosinophilie (réticulo-endothéliose avec éosinophilie).
Ann Pediatr (Paris) : 1971,18 : 811-6

9 - BARIETY (M), CHOUBRAC (P), PAILLAS (J), MILOCHEVITCH (R): Réticulose pulmonaire isolée révélée par un pneumothorax.
Bull Soc Med Hop Paris : 1961,77 : 894-8

10 - BARIETY (M), COURY (C), PAILLAS (J), MONOD (O), SERFATI (M), MILOCHEVITCH (R), COTTIN (S) : Granulome éosinophile isolé des poumons avec pneumothorax spontané et insuffisance respiratoire mortelle.
Bull Soc Med Hop Paris : 1961,77 : 899-910

11 - BARIETY (M), MONOD (O), COURY (C), CHOUBRAC (P), PAILLAS (J) : Les granulomes éosinophiles isolés des poumons.
J. Franc Med Chir Thor : 1962,16 : 381-406

12 - BASSET-LACRONIQUE (F) : l'Histiocytose X
Presse Med : 1966,74 : 2459-60

13 - BASSET (F), NEZELOF (C) : Présence en microscopie électronique de structures filamenteuses originales dans les lésions pulmonaires et osseuses de l'Histiocytose X. Etat actuel de la question.
Bull Soc Med Hop Paris : 1966,117 : 413-26

14 - BASSET (F), NEZELOF (C) : l'Histiocytose X : microscopie électronique - culture "in vitro" et histoenzymologie ; à propos de 21 cas.
Rev Franç Et Clin Biol : 1969-14 : 31-45

15 - BASSET (F), NEZELOF (C) : Anatomie pathologique de l'Histiocytose X. Ultra-structure et approche étiologique.
Poumon : 1969,25 : 651-69

16 - BASSET (F), NEZELOF (C), MALLET (R), TURIAF (J) : Nouvelle mise en évidence par la microscopie électronique de particules d'allure virale dans une seconde forme clinique de l'Histiocytose X. Le granulome éosinophile de l'os.
CR Acad Sci Paris : 1965,261 : 5719-21

17 - BASSET (F), TURIAF (J) : Identification par la microscopie électronique de particules de nature probablement virale dans les lésions granulomateuses d'une Histiocytose X pulmonaire.
CR Acad Sci Paris : 1965,261 : 3701-3

18 - BESSO (J C) : Histiocytose X, contribution à l'étude diagnostique et nosologique. A propos de deux observaTIONS d'Histiocytose X pulmonaire (poumon en rayon de miel) avec un cas de D. I. occulte.
Thèse Med Toulouse 1968

19 - BIRBECK (M.S.), BREATHNACH (A.S.), EVERALL (J.D.) : Electron microscopic study of basal mélanocytes and brigh level clear cells (Langerhans cells) in vitiligo.
J invest Derm : 1961,37 : 51-64

20 - BREATHNACH (A.S.) : The cell of Langerhans.
Intern Rev Cytol : 1965,18 : 1-28

21 - BROCARD (H), GALLOUADEC (C) : Les réticuloses pulmonaires, formes pulmonaires des réticuloses X.
Rev Prat : 1961,11 : 273-83

22 - BROCARD (H), GALLOUADEC (C) : Réticulose pulmonaire. Essai de traitement cortisonique.
J. Franç Med Chir Thor : 1963,17 : 499-507

23 - BUYTENDIJK (H J), MAESEN (F) : Pneumothorax bilatéral récidivant dans un cas d'Histiocytose sans altération osseuse.
Presse Med : 1963,71 : 1300-2

24 - CHABOT (J) : L'Histiocytose X de l'adulte.
Poumon : 1969,25 : 695-724

25 - CHAMPEIX (J), CATILINA (P), MOLINA (C), CHEMINAT (J C): Pneumoconioses.
E M C - Poumon : 1971-6018 A10,1-12
6018 A30,1-12

26 - CHARPIN (J) PAYAN (H), BOUTIN (C), GAYRARD (P), ARNAUD (A) : Histiocytose X pulmonaire de l'adulte.
Mars Med : 1968,105 : 217-22

27 - CHEYNE (C) : Histiocytosis X.
J Bone Jt Surg : 1971,53 : 366-82

28 - CHOFFEL (C) : Manifestations pleuro-pulmonaires des hémopathies.
E M C Poumon : 1966-6019 A50 : 1-12

29 - CHOFFEL (C), WACHTEL (L), LIEVRE (J A), DUPERRAT (B), CABY (F) : Histiocytose X révélée par un pneumo-médiastin spontané.
J Franc Med Chir Thor : 1963,17 : 635-42

30 - CHRETIEN (J), ROUSSEL (G), BROUET (G) : Reticulose pulmonaire de l'adulte avec présence de particules d'aspect viral dans les lésions.
Bull Soc Med Hop Paris : 1966,117 : 401-11

31 - CHRISTIAN (H A) : Defects in membranous bones, exophtalmos and diabetes insipidus, an unusual syndrome of dyspituitarism.
Med Clin N Amer : 1920,3 : 849-71

32 - CHRISTOL (D) : Pathologie du Système réticulo-endothélial.
E M C sang et organes hématopoïétiques 1963
130 34 A10 : 1-10

33 - CLERC (G J) : Les formes pulmonaires isolées des réticuloses X (granulome éosinophile)
Thèse Paris, 1963

.../...

34 - CORLAY (A) : Manifestations cutanées de l'Histiocytose X.
Thèse Med Paris. 1967

35 - COURY (Ch) : Modalités anatomo-cliniques et évolutives d'une histiocytose X : Le granulome éosinophile isolé des poumons.
Poumon : 1966,22 : 271-8

36 - CRINQUETTE (J), GIARD (P), DARRES (J), BERGER (A) : Granulome eosinophile osseux et réticulose pulmonaire compliquée de coeur pulmonaire chronique et de tuberculose pulmonaire.
Rev Tuberc : 1963,27 : 551-70

37 - DAVID-CHAUSSE (J), LENG-LEVY (J) : Histiocytose X avec localisations cutanées, ganglionnaires, pulmonaire, et osseuses. Image de coxopathie indéterminée.
Bull Soc Franc Derm Syph : 1963,70 : 847-8

38 - DEBRE (R), VILDE (L) : Maladie de Hand Schuller Christian et pneumothorax spontané bilatéral.
Arch Fr Pediat : 1948,5 : 402

39 - DECOURT (J), BERNARD-WEIL (E) : Physiologie et pathologie de la fonction anti-diurétique neuro-post-hypophysaire.
E M C 1966 - Glandes endocrines - 10024 A 10 : 1-10

40 - DELBARRE(F) PAOLAGGI (JB), BASSET (F) : Thésaurismose artificielle par polyvinyl-pirrolidone. Présentation de 2 cas.
Bull Mem Soc Med Hop Paris : 1964,115 : 243-58

41 - DUNMORE (LA), AYOUB EL-KHOURY (S), Eosinophilic granuloma of the lung : a report of three cases in Negro patients.
Amer Rev resp Dis : 1964,90 : 789-91

42 - DUPERRAT (B) RAPPAPORT (R) : Granulome éosinophile de la vulve avec précession de diabète insipide.
Bull Soc Franc Derm Syph : 1959,4 : 538-9

43 - ENGELBRETH-HOLM (J E), TEILUM (G), CHRISTENSEN (E) : Eosinophil granuloma of bone ; Schuller Christian disease.
Acta Med Scand : 1944,118 : 292-312

44 - ENRIQUEZ (P), DAHLIN (D C), HAYLES (A B), HENDERSON (E)
Histiocytosis X : a clinical study
Mayo Clinic Proc : 1967,42 : 88-99

45 - FARINACCI (C J), JEFFREY (H C), LACKEY (R W) : Eosinophilic granuloma of lung. Report of two cases.
US Armed Forces med J : 1951,2 : 1085-93

.../...

46 - FARRIAUX (J.P), BOURY (G) FOVET-POINGT (O), FONTAINE (G), CLAY (A), DUPONT (A), GOSSELIN (B) : Les formes disséminées de l'Histiocytose X. Etude de 10 observations.
Pediatrie : 1970,25 : 359-75

47 - FAURE (C), BEAUFILS F: Manifestations osseuses de l'Histiocytose X (signes radiologiques).
Poumon : 1969,25 : 805-35

48 - FAURE (C), MICHEL (J), BUSSIERES (M) : La vertebra plana, type Calvé. Etude radiologique et étiologique (à propos de 19 observations).
Ann Radiol (Sem Hop) : 1960,3 : 585-622

49 - FEVRE (M): Les aspects radiologiques du granulome éosinophile des os et des lésions osseuses de l'Histiocytose X.
Arch Franç Pediat : 1964,21 : 746-7

50 - FILLIOU (M), LAMAS (N), SABATINI (R) : Reticulose pulmonaire révélée par un emphysème médiastinal chez une fillette de 2 ans ½.
Arch Franç Ped : 1961,18 : 1038-44

51 - FREEMAN (R.G), DALLAS (M.D) : Familial réticulo endothéliosis with eosinophilia and follicular mucinosis.
Arch Dermatol : 1972,105 : 737-8

52 - FREOUR (P), LAUMONIER (P), GERMOUTY (J), COURAUD (L), POTAUX (L), Les formes pulmonaires des réticuloses X, à propos d'un cas associant une miliaire à un granulome péri-orificiel.
J Franç Med Chir Thor : 1963,17 : 733-50

53 - GADRAT (J) DEDIEU (P) : Maladie de Hand-Schuller-Christian avec participation pulmonaire (aspect radiologique en rayon de miel).
Sem Hop : 1956,32 : 3693-7

54 - GENEVRIER (R), BOURGEOIS (M), FREDY (D), WALTZING (P) : Réticulose X à localisation pulmonaire, osseuse et hypophysaire.
J Franç Med Chir Thor : 1965,19 : 521-8

55 - GEORGES (R), BASSET (G) : Etude de la fonction respiratoire dans l'Histiocytose X avec localisation pulmonaire.
Poumon : 1969,25 : 755-86

56 - GRACEY (D.R), DIVERTIE (M.B), BROWN (A.L : Primary pulmonary histiocytosis X : électro microscopic study in eight cases.
Chest : 1971,59 : 5-9

.../...

57 - GERNEZ--RIEUX (C), VOISIN (C), GAUDIER (B) MAQUET (V). Poumon en "rayon de miel". Manifestation révélatrice d'une maladie de Hand Schuller-Christian - Valeur diagnostique de la biopsie pulmonaire chirurgicale. Lille Med : 1959,4 : 8-14

58 - GUIBERT (C) : Les éléments du pronostic de l'Histiocytose X (Maladies de Letterer-Sive, de Hand Schuller Christian, granulome éosinophile des os). Etude fondée sur l'évolution contrôlée de 43 cas. Thèse Paris 1962.

59 - HAND (A) : Polyuria and tuberculosis. Arch Pediat : 1893,10 : 673-5

60 - HEPPLESTON (A.G) : The Pathology of Honey comb lung. Thorax : 1956,11 : 77-93

61 - HIRSCH (F), TONDEUR (G), de WITTE (C) : Maladie de Hand Schuller Christian et HISTIOCYTOSE X à propos d'un cas avec double diabète. Sem Hop Paris : 1972,48 : 837-44

62 - HUDSON (W.R),KENAN (D.D) : Otologic manifestations of Histiocytosis X. Laryngoscope (St Louis) : 1969,79 : 678-93

63 - ISRAEL-ASSELAIN (R) CHEBAT (J), UZZAN (D), LECHIEN (J) : Diagnostic des fibroses interstitielles diffuses. Poumon : 1965,21 : 639-51

64 - JONES (J.C), GILBERT (E.L), MARLETTE (R.H) : Histiocytosis X. J Oral Surg : 1970,28 : 461-9

65 - JUBERG (R.C), KLOEPFER (H.W) OBERMAN (H.A) : Génetic determination of acute disseminated Histiocytosis X (Letterer Siwe syndrome). Pediatrics (Springfield) : 1970,45 : 753-65

66 - KISSEL (P), SCHMITT (J) BARRUCAND (D) ANDRE (J.M) : L'Histiocytose X à forme osseuse disséminée - Discussions nosologiques. Ann Med Nancy : 1970,9 : 557-63

67 - LE BRIGAND (H) VAYRE (P), NOVIANT (Y), COUTELLE (R) RONSON-BITKER (B), SEMPER-LEIVA (A), DAVID (P), LUIZY (J), LE PLAIDEUR (J) : Les indications "limites" du traitement chirurgical de la Tuberculose pulmonaire. Le problème fonctionnel. Rev Tuberc : 1967,31 : 919-56

68 - LE COULANT (P) FREOUR (P), TEXIER (L) KERMAREC, COURAUD, MALEVILLE (J), GERMOUTY : Histiocytosis X. Bull Soc Franç Derm Syph : 1962,69 : 627-8

.../...

68bis - LE COULANT (P), TEXIER (L), MALEVILLE (J) AMOURETTI, COLIN : Histiocytosis X. Nouvelle présentation. Evolution vers la leucose à monocytes.
Bull Soc Franç Derm Syph : 1963,70 : 846-7

69 - LEQUES (B), VERDAGUER (S), TENDIL (H), LIMOUZIN (F), SOUSTRE (L), CHENU (V) : Histiocytose X cutanée et pulmonaire de l'adulte.
Bull Soc Franç Derm Syph : 1971,78 : 57-9

70 - LESOBRE (R), RUFFINO (J), TEYSSIER (L), DAIROU (R) : Tuberculose miliaire.
E M C 1970 - Poumon : 6028 F 10 : 1-12

71 - LETTERER (E) : Aleukâmische retikulose.
Frankfurter Zeitschr Pathol : 1924,30 : 377-94

72 - LICHTENSTEIN (L) : Histiocytosis X. Integration of eosinophilic granuloma of bone, "Letterer Siwe disease" and "Schuller Christian disease" as related manifestations of a single nosologic entity.
Arch Path : 1953,56 : 84-102

73 - LICHTENSTEIN (L) : Histiocytosis X (Eosinophilic granuloma of bone, Letterer Siwe disease, and Hand Schuller Christian disease).
J Bone Joint Surg : 1964,46 : 76-90

74 - LICHTENSTEIN (L), JAFFE (H.L) : Eosinophilic granuloma of bone with report of a case.
Amer J Pathol : 1940,16 : 595-607

75 - LINDEMAN (R.D), SEAR (R.O), LEE (T.D) : Hand-Schuller-Christian disease with occult diabetes insipidus.
Arch Intern Med : 1965,116 : 131-36

76 - LINDLAR (F) : Histiocytose du système nerveux central et des poumons.
Deutsch Med Wschr : 1970,95 : 2075-8

77 - MAIER (A), BATZENSCHLAGER (A), ORION (B) : La biopsie pulmonaire à ciel ouvert : indications et limites.
Poumon : 1971,27 : 529-50

78 - MALLET (R), RIBIERRE (M), LABRUNE (B) : Aspects cliniques et évolutifs des Histiocytoses X de l'enfant :
Poumon : 1969,25 : 671-94

79 - MALLET (R), RIBIERRE (M), LABRUNE (B), REYROLE (L), NEZELOF (C), BASSET (F) : Deux observations du jeune enfant. Présence dans les lésions osseuses de filaments intra-cytoplasmiques d'apparence virale.
Bull Soc Med Hop Paris : 1966,117 : 385-91

80 - MARIE (J), HENNEQUET (A), LEVEQUE (B), DEBAUCHEZ (C), DESBOIS (C), WATCHI (J.M) : La réticulose histiocytaire du nourrisson ou maladie de Letterer-Siwe. Etude clinique et thérapeutique.
Ann Pediat : 1968,15 : 681-96

81 - MATLIN (A.H), YOUNG (L.W), KLEMPERER (M.R) : Pleural effusion in two children with Histiocytosis X.
Chest : 1972,61 : 33-6

82 - MIGUERES (J), DUROUX, JOVER (A), BOUISSOU (H), MOREAU (G) : Organites cytoplasmiques histiocytaires et Histiocytose X. A propos d'un cas de granulome pulmonaire unilatéral.
Sem Hop : 1969,45 1915

83 - MOINET (P) : Histiocytose X. A propos du granulome eosinophile des os.
Entr de Bichat. Chir 1969 : 21-8

84 - MOLINA (C) : Broncho pneumopathies par inhalation de poussières organiques d'origine végétale ou animale : le "poumon de fermier".
E M C Poumon : 1969 - 6018 B10 : 1-8

85 - MOZZICONACCI (P), OFFRET (G), FOREST (A), ATTAL (C), GIRARD (F), HAYEM (F), PHAM HUN TRUNG : Histiocytose X avec lésions oculaires. Etude anatomique.
Sem Hop Paris : 1966,42 : 348-60

86 - NADEAU (P.J), ELLIS (F.H) Jr, HARRISON (E.G) Jr, FONTAND (R.S) : Primary pulmonary histiocytosis X.
Dis Chest : 1960,37 : 325-39

87 - NEZELOF (C) : L'HISTIOCYTOSE X.
Rev Franç Clin Biol : 1966,11 : 22-39

88 - NEZELOF (C), GUIBERT (C) : L'HISTIOCYTOSE X. Nosologie et Pronostic. Etude fondée sur l'évolution contrôlée de 52 observations personnelles.
Arch Franç Ped : 1963,20 : 1063-103

89 - OBERMAN (H.A) : Idiopathic histiocytosis. A clinicopathologic study of forty cases and review of the litterature on eosinophilic granuloma of bone, Hand Schuller Christian disease and Letterer Siwe disease.
Pediatrics (Springfield) : 1961,28 : 307-27

90 - OSTWALD (N), PARKINSON (T) : "Honey-Comb lung".
Quart J Med N S : 1949,18 : 1-20

91 - OTANI (S), EHRLICH (J.C) : Solitary granuloma of bone simuling primary neoplasm.
Am J Path : 1940,16 : 479-90

92 - PALEY (Y), EVEILLARD (C) : Maladie de Hand-Schuller CHRISTIAN avec participation pulmonaire importante et pneumothorax spontané.
J Franç Med Chir Thor : 1960,14 : 351-59

92bis - PARIENTE (R), KHOURY (F), BIGNON (J), ROCHEMAURE (J), BROUET (G) : La biopsie pulmonaire à l'aiguille dans le diagnostic des pneumo-pathies diffuses ou localisées.
J Franç Med Chir Thor : 1968,22 : 623-9

93 - PERIE (G), CALLARD (P), LIEVRE (J.A), CHOMETTE (G) : Histiocytose X (à propos d'un cas) Etude histochimique et ultra structurale.
Arch Anat Path : 1972,20 : 177-86

94 - PERNOD (J), KERMAREC (J), CHAMBATTE (C), MONOD (O), PANTIN (J), BATIME (J), SOUQUET (R) ROUJEAU (J) : Les Histiocytoses X pulmonaires de l'adulte (granulome éosinophile du poumon). A propos de 7 cas observés à l'Hôpital PERCY avec revue de la littérature.
Rev Tuberc : 1967,31 : 591-654

95 - PERROT (H), GARNIER (C), CLAUDY (A), THIVOLET (J) : Histiocytose X chez un adulte âgé.
Bull Soc Fr Derm Syph : 1971,78 : 194-5

96 - PERSONNE (C) : La biopsie chirurgicale du poumon.
Poumon : 1965,21 : 653-62

97 - REID (M.J) : Congenital histiocytosis X.
Calif Med : 1969,111 : 275-8

98 - RENZETTI (A.D)Jr, EASTMAN (G), AUCHINCLOSS (H.J)Jr : Chronic disseminated Histiocytosis X (Schuller Christian disease) with pulmonary involvement and impairment of alveolar capillary diffusion.
Amer J Med : 1957,22 : 834-40

99 - RICHTER (P), CALAMERA (J.C),MORGENFELD (MC) KIERSZENBAUM (A.L), LAVIERI (J.C), MANCINI (R.E) : Effect of Chlorambucil on spermatogenesis in the human with maliguant lymphoma.
Cancer (N Y) : 1970,25 : 1026-30

100 - ROSSIER (A) : Essais thérapeutiques dans la Réticulose X
Poumon : 1969,25 : 837-45

101 - ROSSIER (A), CALDERA (R), LE TAN VINH, NEZELOF (C) BASSET (F) : Histiocytose néonatale à localisations multiples avec présence de filaments d'apparence virale dans les lésions cytologiques. Effet de la Vincaleu-coblastine.
Bull Soc Med Hop Paris : 1966,117 : 393-7

102 - ROWLAND (R.S) : Xanthomatosis and the reticulo-endothelial system.
Arch Int Med : 1928,42 : 611

103 - RUBENS-DUVAL (A), LAPRESLE (J), FARDEAU (M), AMSTUTZ (P) : Les déterminations nerveuses de la maladie de Hand-Schuller-Christian - Etude d'une observation anatomo-clinique.
Sem Hop Paris : 1966,42 : 1425-39

104 - RULLIERE (R), DESSIRIER (J.L) : Carcinomes broncho-pulmonaires secondaires.
E M C Poumon : 1968 - 6022 J 10 : 1-8

105 - RUPP (R.H)HOLLOMAN (K.R) : Histiocytosis X affecting the uveal tract.
Arch Ophtal : 1970,84 : 468-70

106 - SCHERPERE (P), KOTOWICZ (A) : Histiocytose péricardique ? A propos d'un épanchement péricardique d'exceptionnelle abondance.
Sem Hop Paris : 1970,46 : 1744

107 - SCHULLER (A) : Ueber eigenartige Schardeldefekte jugendalter.
Fortschr Roentgenstr : 1915,23 : 12-8

108 - SIWE (S) : Die retikuloendotheliose.
Zeitschrift für Kunderk : 1933,55 : 212-47

109 - SMOLER (J) : Otolaryngologic manifestations of Histiocytosis X.
Laryngoscope : 1971,81 : 1903-11

110 - SORS (C), MEININGER (V) : Pleuro-pneumopathies des Collagènoses.
E M C Poumons 1970 - 6018 C 10 : 1-12

111 - SOUQUET (R), BATINE (J), KERMAREC (J), HAGUENAUER (G), PERNOD (J) : Le diagnostic des "Poumons en rayon de miel".
Soc Med Chir Form Sanit Armées : 1970,10 : 1003-11

111bis - STARLING (K.A) : Therapy of Histiocytosis X with Vincristine, Vinblastine and Cyclo-phosphamide.
AM J Dis Child : 1972,123 : 105-10

112 - STIFFEL (C) MOUTON (D), BIOZZI (G) : Rôle des macrophages dans l'immunité non spécifique.
AnnInst Pasteur : 1971,120 : 412-27

113 - TAKAHASHI (M), MARTEL (W), OBERMAN (A) : The variable roentgenographic appearance of idiopathic histiocytosis.
Clin Radiol : 1966,17 : 48-52

114 - TENNANT (FS)Jr:Vinblastine for adult Histiocytosis X.
J A M A : 1969,210 : 2284

.../...

115 - TESSIER (J.F) BERNARDOU (M), CHIDLER (H), FREOUR (P) VERDAGUER (S), LEQUES (B), BORDAS (J) : A propos d'une forme cutanéo-pulmonaire d'Histiocytose X.
Bordeaux Med : 1970,3 : 1837-44

116 - THOMPSON (F), BUECHNER (H.A), FISHMAN (R) : Eosinophilic granuloma of lung.
Ann Int Med : 1958,48 : 1134-45

117 - TURIAF (J) : L'Histiocytose pulmonaire.
Poumon : 1969,25 : 725-53

118 - TURIAF (J) : Sarcoïdose médiastino-pulmonaire.
E M C Poumon 1970 : 6019 A 10 : 1-12

119 - TURIAF (J), BASSET (F) : Deux nouveaux cas d'Histiocytose X à localisations pulmonaires et osseuses avec présence, dans les lésions granulomateuses, de particules tubulaires intra-cytoplasmiques suggérant une structure virale.
Bull Soc Med Hop Paris : 1966,117 : 373-426

120 - TURIAF (J), BASSET (F) : L'actualité sur l'Histiocytose X pulmonaire. Aspects nosologiques et étiologiques.
Cah Coll Med : 1967,8 : 275-86

121 - TURIAF (J), BATTESTI (J.P) BASSET (F), RACADOT (J), POIRIER (J), HUGUES (F.C) : Histiocytose X de l'adulte à localisations pulmonaires, thyroïdiennes, méningo-encéphalique et hypophyso-thalamiques.
Sem Hop Paris : 1971,47 : 2923-32

122 - TUSQUES (J), PRADAL (G) : Analyses tridimensionnelle des inclusions rencontrées dans les histiocytes de l'Histiocytose X, en microscopie électronique. Comparaison avec les inclusions des cellules de Langerhans.
J Microsc : 1969,8 : 113-24

123 - UZZAN (D) COLLET (A), NORMAND (C), DESBORDES (J) LEBLANC (J) : Etude clinique et par microscopie électronique de 2 observations de poumons en "rayon de miel".
J Franç Med Chir Thor : 1967,21 : 609-30

124 - UZZAN (D), SEIGNEUR (F), PERSONNE (C) : La biopsie pulmonaire chirurgicale.
J Franç Med Chir Thor : 1971,25 : 797-806

125 - VAN FURTH (R), COHN (Z.A) HIRSCH (J.G) HUMPHREY (J.H), SPECTOR (W.G), LANGEVOORT (H.L) : The Mononuclear Phagocyte System : a new classification of macrophages, monocytes and their precursor cells.
Bull Org Mond Santé : 1972-46 : 845-52

126 - VAN FURTH (R), THOMPSON (J) : Review of the origin and kinetics of the promonocytes, monocytes and macrophages and abrief discussion of the mononuclear phagocyte system.
Ann Inst Pasteur : 1971,<u>120</u> : 337-55

127 - VIC-DUPONT : Les maladies pulmonaires par surcharge.
E M C Poumon 1965 - 6018 E 10 : 1-8

128 - VIC-DUPONT, POCIDALO (J.J) : Les fibroses pulmonaires.
E M C Poumon 1965 : 6018 D 10 : 1-12

129 - VOISIN (C), DUPONT (A), LEDUC (M), WALLAERT (C), GOSSELIN (B), BLEVEZ (M) : La Biopsie pulmonaire chirurgicale.
Lille Med : 1969,<u>14</u> : 160-4

130 - VOISIN (C), DUPONT (A), WALLAERT (C), GOSSELIN (B) : Histiocytose X à localisation pulmonaire isolée - Etude en microscopie électronique.
Lille Med : 1969,<u>14</u> : 189-94

131 - VOISIN (C), WATTEL (F), WALLAERT (C) : Mycoses broncho-pulmonaires.
E M C Poumon 1970 : 6003 J 10 : 1-12

132 - WEBER (W N), MARGOLIN (F.R), NIELSEN (J.L) : Pulmonary Histiocytosis X ; a review of 18 patients with report of 6 cases.
Am J Roent : 1969,<u>107</u> : 280-9

133 - WALLGREN (A) : Systemic reticulo endothelial granuloma non lipoïd reticulo-endotheliosis and Schuller-Christian disease.
Amer J Dis Child : 1940,<u>60</u> : 471-500

134 - WAREMBOURG (H), JAILLARD(J), DELOMEZ (M), ADENIS (L) : Localisations pulmonaires du granulome eosinophile ; a propos d'un cas.
Lille Med : 1964,<u>9</u> : 49-55

135 - WINKELMAN (R.K) ; Les manifestations cutanées de l'Histiocytose X.
Poumon : 1969,<u>25</u> : 787-803

136 - WINHELMAN (R.K), BURGERT (E.O) : Therapy of Histiocytosis X.
Brit J Derm : 1970,<u>82</u> : 169-75

137 - WINTHER (J.E), FEJERSKOV (O), PHILIPSEN (H.P : Oral manifestations of Histiocytosis X.
Acta Derm Venereol (Stockh): 1972,<u>52</u> : 75-9

138 - ZITTOUN (R), DEBRE (P), GARDAIS (J), THUAU (F.P), RENIER (J.C), SIMON (F) : Lympho-sarcome du grêle après traitement d'une poly-arthrite rhumatoïde par le Chlorambucil.
Nouv Presse Med : 1972,<u>1</u> : 2477-9

Vu, le Président de Thèse

Mr. le Professeur CHRETIEN

Vu, le Doyen de la Faculté
Xavier - Bichat

Mr. le Professeur BAUMANN

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET